

Die Anlagerung von Thiosalicylsäure
und 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol
an α , β -ungesättigte Carbonsäure-
derivate und Überführung in Thio-
chromanone und Thiochromone.

Inaugural - Dissertation
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Hans Mayer aus Freiberg i. Sa.
Erlangen
„Selbstverlag“

1957

Die Anlagerung von Thiosalicylsäure und 4-Chlor-
3,6-dimethyl-thiophenol an α,β -ungesättigte Car-
bonsäurederivate und Überführung in Thiochroma-
none und Thiochromone

Inauguraldissertation
der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
Hans Mayer
aus Freiberg i.Sa.

Erlangen
"Selbstverlag"
1957

Als Dissertation genehmigt von der
Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen



Tag der mündlichen Prüfung: 20. Februar 1957

Dekan: Universitätsprofessor Dr. Th. Schneider

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. H. Fiesselmann

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. Hesse

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 1954 bis August 1956 im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. H. Fiesselmann danke ich aufrichtig für die Stellung des Themas sowie für die Anregungen zu dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung, die er ihr stets zuteil werden ließ.

Inhaltsverzeichnis

Seite

Zusammenfassung	1
<u>Theoretischer Teil</u>	
Einleitung	3
<u>I. Die Darstellung von Thioäthern</u>	7
1. Anlagerung von Thiosalicylsäureester an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate	7
Tabelle 1, Übersicht über die Anlagerungsprodukte von Thiosalicylsäuremethyl- bzw. -äthylester an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate	18
2. Reaktionsmechanismus der Thioätherdarstellung	19
3. Anlagerung von Thiosalicylsäure an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate	21
Tabelle 2, Übersicht über die Anlagerungsprodukte von Thiosalicylsäure an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate	26
4. Anlagerung von Thiosalicylsäure an α,β -ungesättigte Carbonsäuren	27
Tabelle 3, Übersicht über die Anlagerungsprodukte von Thiosalicylsäure an α,β -ungesättigte Carbonsäuren	34
5. Konstitution der Verbindungen I, II, III, IV, XIV, XV und XVI	35
6. Anlagerung von 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate	37
Tabelle 4, Übersicht über die Anlagerungsprodukte von 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate	45
7. Anlagerung von Thiosalicylsäuremethylester an Acetylendicarbonsäure-dimethylester	46
<u>II. Ringschlußreaktionen der Thioäther</u>	49
a) Ringschluß nach Dieckmann	50
b) Ringschlüsse mit konz. Schwefelsäure	52
c) Ringschlüsse mit sirupöser Phosphorsäure	62
d) Ringschlüsse mit wasserfreier Flußsäure	63
e) Ringschlüsse mit Acetylchlorid	66
f) Übersicht über die durchgeführten Ringschlüsse	66
Tabelle 5, Übersicht über die aus Thiosalicylsäure erhaltenen Thiochromanone	67

Tabelle 6, Übersicht über die aus 4-Chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid erhaltenen Thiochromanone

68

III. <u>Die Darstellung der Thiochromone aus den Thiochromanonen</u>	69
1. Die Darstellung der 3-Brom-1-thiochromanon-(4)-derivate	69
Beweis der 3-Stellung des Broms	71
2. Die Darstellung der 1-Thiochromone-(4)	77
Tabelle 7, Übersicht über die erhaltenen Thiochromone I	82
Tabelle 8, Übersicht über die erhaltenen Thiochromone II	83
Schematischer Werdegang der dargestellten Thiochromone	84

Experimenteller Teil 86

Thiosalicylsäure	86
Thiosalicylsäuremethylester	86
Thiosalicylsäureäthylester	87
S-[β-Cyano-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (I)	87
S-[β-Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (II)	88
S-[β-Cyano-äthyl]-thiosalicylsäureäthylester (III)	89
S-[β-Carbäthoxy-äthyl]-thiosalicylsäureäthylester (IV)	90
Crotonsäuremethylester	90
S-[β-Carbomethoxy-α-methyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VI)	91
S-[β-Carbomethoxy-α-phenyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VII)	91
S-[β-Carbäthoxy-α-phenyl-äthyl]-thiosalicylsäureäthylester (VIII)	92
Maleinsäuredimethylester	92
S-[α,β-Dicarbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (IX)	93
2,3-Dicarbomethoxy-1-thiochromanon-(4) ?	94
Carbonsäure vom Schmelzpunkt 126,5°	95
S-[α,β-Dicarbomethoxy-äthyl]-thiophenol (X)	95
S-[α,β-Dicarbomethoxy-äthyl]-thiophenol (XI)	96
α-[o-Carboxy-phenylmercapto]-propionsäureäthylester (XII)	96
α-[o-Carboxy-phenylmercapto]-propionsäure (XIII)	96
S-[β-Cyano-äthyl]-thiosalicylsäure (XIV)	97
S-[β-Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XV)	97
S-[β-Carbäthoxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XVI)	98
S-[β-Carbomethoxy-α-methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVII)	99

S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V)	101
S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVIII)	103
S-[β -Carboxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XIX)	104
S-[α , β -Dicarboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XX)	106
S-[β -Cyano-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXI)	107
S-[β -Carboxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXII)	107
S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIII)	108
S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIV)	109
S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXV)	109
S-[β -Carbomethoxy- α -phenyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXVI)	110
S-[β -Carboxy- α -phenyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXVII)	111
Fumarsäuredimethylester	111
S-[α , β -Dicarbomethoxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXVIII)	112
S-[α , β -Dicarboxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIX)	113
α , α -Bis-[o-carbomethoxy-phenylmercapto]-bernsteinsäuredimethylester (XXX)	113
[o-Carbomethoxy-phenylmercapto]-maleinsäuredimethylester (XXXI)	114
Versuche zur Darstellung von [o-Carboxy-phenylmercapto]-maleinsäure	114
1-Thiochromanon-(4)-2,4-dinitrophenylhydrazon	115
8-Carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXII)	116
2,4-Dinitrophenylhydrazon	118
8-Carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (XXXIII)	118
2,4-Dinitrophenylhydrazon	119
Sulfon des 8-Carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (XXXIV)	119
2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXV)	120
2,4-Dinitrophenylhydrazon	121
Sulfon des 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanons-(4) (XXXVI)	121
2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (XXXVII)	122
2,4-Dinitrophenylhydrazon	122
Sulfon des 2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (XXXVIII)	122
2,4-Dinitrophenylhydrazon	123
5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XXXIX)	123
2,4-Dinitrophenylhydrazon	124
Sulfon des 5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromanons-(4) (XL)	125
Methyl-[4-chlor-3,6-dimethylphenyl]-sulfid (XLI)	125
2,5,8-Trimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XLII)	126
2,4-Dinitrophenylhydrazon	127
Versuche zur Darstellung von Thioflavanonen	128
2,8-Dicarboxy-1-thiochromanon-(4) (XLIH)	128
2,4-Dinitrophenylhydrazon	129

2-Carboxy-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XLIV)	129
2,4-Dinitrophenylhydrazon	130
Versuch zur Darstellung von Thiochromonen durch Dehydrierung mit elementarem Schwefel	130
3-Brom-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XLV)	130
3-Brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (XLVI)	131
Sulfon des 3-Brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (XLVII)	132
2-Methyl-3-brom-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XLVIII)	133
Sulfon des 2-Methyl-3-brom-8-carboxy-1-thiochromanons-(4) (XLIX)	133
2-Methyl-3-brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (L)	134
Sulfon des 2-Methyl-3-brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (LI)	135
2,8-Dicarboxy-3-brom-1-thiochromanon-(4)	136
3-Brom-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (LII)	136
Sulfon des 3-Brom-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanons-(4) (LIII)	136
2,5,8-Trimethyl-3-brom-6-chlor-1-thiochromanon-(4)	137
2-Carboxy-3-brom-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4)	137
8-Carboxy-1-thiochromon-(4) (LIV)	137
8-Carbomethoxy-1-thiochromon-(4) (LV)	138
2,4-Dinitrophenylhydrazon	139
2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromon-(4) (LVI)	139
2,4-Dinitrophenylhydrazon	140
2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromon-(4) (LVII)	140
Sulfon des 2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromons-(4) (LVIII)	141
2,4-Dinitrophenylhydrazon	141
2,8-Dicarboxy-1-thiochromon-(4) (LIX)	142
5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromon-(4) (LX)	142
2,4-Dinitrophenylhydrazon	143
2,5,8-Trimethyl-6-chlor-1-thiochromon-(4) (LXI)	143
2-Carboxy-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromon-(4) (LXII)	144
Literaturverzeichnis	145

Z u s a m m e n f a s s u n g

In der vorliegenden Arbeit werden erstmals aus Thiosalicylsäure, ihren Estern sowie 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol und α,β -ungesättigten Carbonsäurederivaten dargestellte ein- und mehrfachsubstituierte Thiochromone beschrieben.

Hierzu wurden die für anschließende Ringschlüsse erforderlichen Thioäther durch eine Art Michaeladdition von Thiophenolen an leicht zugängliche α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate mittels katalytischer Mengen von Piperidin angelagert. Als Thiophenolkomponente setzten wir Thiosalicylsäuremethyl- und -äthylester sowie die freie Säure und 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol ein. Als α,β -ungesättigte Komponente wurden Acrylnitril, die Methyl- bzw. teilweise die Äthylester der Acryl-, Croton-, Zimt-, Fumar- und Maleinsäure sowie die freien Säuren selbst verwendet.

Es konnte gezeigt werden, daß die Anlagerung des Thiophenols mit dem S-Atom an das β -C-Atom der Doppelbindung der α,β -ungesättigten Verbindung erfolgt.

Auch an Acetylendicarbonsäuredimethylester lagerten wir Thiosalicylsäuremethylester an und erhielten das einfache ungesättigte und das doppelte gesättigte Anlagerungsprodukt nebeneinander.

Die Ringschlußversuche mit konz. Schwefelsäure, sirupöser Phosphorsäure, wasserfreier Flußsäure und Acetylchlorid führten nicht nur bei den Thioäthern mit einer an der aliphatischen Seitenkette endständigen, freien Carboxylgruppe zu den entsprechenden Thiochromanonen, sondern auch in einigen Fällen bei den Estern der Thioäther.

Thioflavanone konnten wegen eintretender Thioätherspaltung nicht erhalten werden.

Die substituierten Thiochromanone ließen sich durchwegs leicht bromieren. Der Eintritt des Broms in die 3-Stellung

konnte bewiesen werden. Durch Bromwasserstoffabspaltung in siedendem Pyridin entstanden schließlich die zugehörigen Thiochromone. Die Konstitution der Thiochromone sowie der Thiochromanone konnte mit Hilfe ihrer Sulfone bewiesen werden.

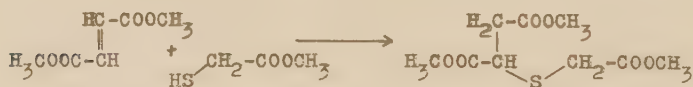
Die Eigenschaften der erhaltenen Verbindungen und ihrer Derivate wurden beschrieben. Die Konstitution einiger Nebenprodukte konnte aufgeklärt werden.

Theoretischer Teil

Einleitung:

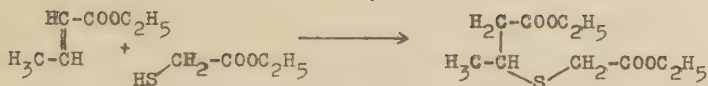
Das Ziel der folgenden Arbeit war die Ausarbeitung einer allgemein brauchbaren Methode zur Synthese von substituierten Thiochromanonen und die Überführung derselben in die entsprechenden Thiochromone. Hierzu war es vor allem notwendig die für verschiedene Ringschlußmethoden erforderlichen Thioäther auf möglichst einfachem Wege darzustellen.

In unserem Laboratorium wurden in den letzten Jahren Arbeiten durchgeführt, die sich mit der Anlagerung von Thio- glykolsäureestern an α, β -ungesättigte Mono- und Dicarbonsäureester mittels katalytischer Mengen von Piperidin befaßten. So erhielten H.Fiesselman und P.Schipprak (1) auf diese Weise aus Thioglykolsäuremethylester und Fumar- sowie Maleinsäuredimethylester das Carbomethoxymethyl- $[\alpha, \beta$ -dicarbomethoxy-äthyl]-sulfid in einer Ausbeute von 66%:

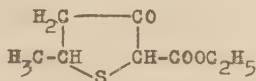
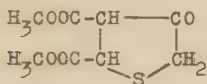


Analog konnten H.Fiesselman und G.Pfeiffer (2) aus Thioglykolsäureäthylester und Crotonsäureäthylester das Carbäthoxymethyl- $[\alpha$ -methyl- β -carbäthoxy-äthyl]-sulfid in einer Ausbeute von 79% d.Th. erhalten:

-
- 1) H.Fiesselman u. P.Schipprak, Chem.Ber. 87, 835-41 (1954)
 - 2) H.Fiesselman u. G.Pfeiffer (mitbearbeitet von F.Memmel), Chem.Ber. 87, 848-56 (1954)



Die beiden Thioäther ließen sich durch Ringschluß nach Dieckmann in 4,5-Dicarbomethoxy-thiophanon-(3) bzw. 2-Carbäthoxy-5-methyl-thiophanon-(3) überführen:



Es lag nun nahe, die Anlagerung von substituierten Thiophenolen an α,β -ungesättigte Mono- und Dicarbonsäuren und ihre Ester näher zu untersuchen. Da die Additionen von aliphatischen und aromatischen Mercaptanen an α,β -ungesättigte Carbonsäuren und ihre Ester unter verschiedenen Bedingungen wiederholt Gegenstand eingehender Untersuchungen waren, verschafften wir uns zuerst einen Überblick über dieses Gebiet.

Die ersten Arbeiten wurden 1907 von Th.Posner (3) veröffentlicht. Er lagerte Thiophenol an Acrylsäure in Eisessig an. Die entstandene β -Phenylmercapto-propionsäure wurde nicht isoliert, sondern mit Kaliumpermanganat in Tetrachlorkohlensstoff zur β -Phenylsulfon-propionsäure oxydiert. Weitere Anlagerungen von Thiophenol an Zimtsäure, α -Phenylzimtsäure, o-, m- und p-Nitrozimtsäure, o-, m- und p-Methylzimtsäure führte Th.Posner in chlorwasserstoffgesättigtem Eisessig bei 5-10stündigem Erhitzen auf 100-130° im Rohr durch. Auch hier wurden die Thioäther sofort mit Kaliumpermanganat zu den Sulfonen oxydiert.

B.H.Nicolet (4) versuchte durch Erhitzen von äquimolaren Mengen Zimtsäuremethylester und p-Tolylmercaptan bis zu 5 Stunden den β -Phenyl- β -p-tolylmercapto-propionsäuremethylester zu erhalten. Er konnte jedoch erst nach Zugabe einer

3) Th.Posner, Ber.dtsch.chem.Ges. 40, 4788 (1907)

4) B.H.Nicolet, J.Amer.chem.Soc. 57, 1098 (1935)

kleinen Menge Piperidin das erwartete Additionsprodukt in guter Ausbeute erhalten.

Die weiteren Arbeiten auf diesem Gebiet unterscheiden sich hauptsächlich durch die Wahl der Reaktionsbedingungen und des Katalysators. R.A.Jacobson (5) addierte z.B. Thiophenol, m-Thiokresol und Thio- β -naphthol an Methacrylsäuremethylester und Acrylsäure, indem er eine 150-Watt Birne eine Woche lang auf das Reaktionsgemisch einwirken ließ.

β -Phenylmercapto-propionsäure wurde weiterhin durch Vermischen von Thiophenol und Acrylsäure für sich oder in Eisessig, Lösen des Rohproduktes in Sodalösung und Fällen durch Ansäuern erhalten (6).

Ch.D.Hurd und L.L.Gershbein (7) verwendeten bei der Addition von Thiophenol an Acrylsäure- und Methacrylsäureester Triton B (FN) als basischen Katalysator und erhielten Ausbeuten von 86-97%. Weiterhin fanden sie, daß bei 1-3stündigem Bestrahlen des Reaktionsgemisches mit einer „100-Watt Mazda-Lampe“ Ausbeuten von 84-96% ohne Verwendung eines Katalysators erhalten werden können.

In den letzten Jahren wurden hauptsächlich Anlagerungen von Mercaptanen an α,β -ungesättigte Nitrile (8) beschrieben, da sich diese Nitrile teilweise als reaktionsfreudiger erweisen als ihre entsprechenden Säuren und Ester. Thiophenol und p-Thiokresol wurden so z.B. von M.W.Harman (9) in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels an Acrylnitril angelagert. Ebenso wurden Thiophenol, o-, m- und p-Thiokresol an Acrylnitril im Überschuß unter Anwendung katalytischer Mengen von Triton B in praktisch quantitativen Ausbeuten addiert (7).

R.M.Ross (10) führte in Dioxan Anlagerungsversuche von

FN) Unter Triton B versteht man eine 35-proz. wäßrige Lösung von Trimethylbenzylammonium-hydroxyd.

5) R.A.Jacobson, C.A. 34, 5968 (1940)

U.S.P. 2,199,799, 7. Mai 1940

6) B.Holmberg u. E.Schjanberg, Ark.Kem.,Mineral.Geol., Ser.A15. Nr. 20 u. 21 (1942); C 1943 I, 388

7) Ch.D.Hurd u.L.L.Gershbein, J.Amer.chem.Soc.69, 2328 (1947)

8) H.A.Bruson, Org.Reactions, Vol. V, 79, New York 1949

9) M.W.Harman, U.S.P. 2,413,917, 7.Jan.1947; C.A. 41, 2446 (1947)

Thiophenol an β -Alkylacrylnitrile, z.B. β -Tertiärbutylacrylnitril, β -Isopropylacrylnitril und Crotonnitril, mit Triton B, Piperidin und einem Gemisch aus gleichen Volumenteilen beider durch und erzielte folgende Ausbeuten:

β -Alkylnitril	Triton B	Piperidin	Triton B u. Piperidin 1:1
Tertiärbutyl- } acryl-	21%	77%	93%
Isopropyl- } nitril	32%	85%	87%
Methyl-	54%	85%	89%

Ähnliche Versuche wurden auch mit α -Alkylacrylnitrilen, z.B. α -Methyl-, α -Äthyl-, α -Isopropyl-, α -n-Amylacrylnitril und primären, tertiären und aromatischen Mercaptanen in Gegenwart eines Piperidin-mercaptansalzes als Katalysator durchgeführt (11). Als Lösungsmittel diente tertiärer Butylalkohol. Die Ausbeuten lagen zwischen 70-90%.

Thiophenol und Acrylnitril ließen sich auch beim Versetzen mit einigen Tropfen 2n Natronlauge unter starker Erwärmung vereinigen (12).

Schließlich konnte von C.J.Schmidle u. R.C.Mansfield (13) gezeigt werden, daß es möglich ist, die Cyanäthylierung allgemein durch schwach und stark basische Anionenaustauscherharze zu katalysieren, z.B. mit Amberlit IR-4B und IR-45 (schwach basisch) oder IRA-400 und IRA-410 (stark basisch).

In der Natur wurden Anlagerungsverbindungen von Mercaptanen an α, β -ungesättigte Carbonsäuren sowie ihre Ester und Nitrile bisher nicht aufgefunden. A.J.Haagen-Smit (14) gelang jedoch der Nachweis und die Isolierung des β -Methylsulfon-propionsäuremethylesters $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOCH}_3$ im Fruchtfleisch der Ananas (*Ananas sativus* Lindl.).

10) R.M.Ross, J.Amer.chem.Soc. 71, 3458 (1949)

11) R.M.Ross, H.L.Bushey u. R.J.Rolih, J.Amer.chem.Soc. 73, 540 (1951)

12) F.Arndt, L.Loewe u. E.Ayga, Chem.Ber. 84, 329 (1951)

13) C.J.Schmidle u. R.C.Mansfield, Ind.Eng.Chem. 44, 1388 (1952); C.A. 47, 2125 b (1953)

14) A.J.Haagen-Smit, J.G.Kirchner, C.L.Deasy u. A.N.Prater, J.Amer.chem.Soc. 67, 1651 (1945)

I. Die Darstellung von Thioäthern

Neben der bereits erwähnten Darstellungsmethode von Thioäthern durch Addition eines Mercaptans an α,β -ungesättigte Verbindungen (1-13) ist die Kondensation von β -Halogen-carbonsäuren und deren Derivate mit Mercaptanen unter Abspaltung von Halogenwasserstoff eine sehr häufig angewandte Darstellungsmethode (15, 16, 17, 18, 19, 20). Wir verwendeten diese jedoch nur einmal zu Vergleichszwecken, denn sie bedeutet gegenüber der katalytischen Anlagerung von Mercaptanen an α,β -ungesättigte Verbindungen einen Umweg über die β -Halogen-carbonsäurederivate. Außerdem sind letztere im Gegensatz zu vielen α,β -ungesättigten Carbonsäurederivaten technisch oft schwer oder überhaupt nicht zugänglich.

1. Anlagerung von Thiosalicylsäureester an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate ^{x)}

Als Ausgangssubstanz diente technische Thiosalicylsäure (FN), die hauptsächlich aus Dithiosalicylsäure (FN) bestand. Die Reduktion der Dithiosalicylsäure zur Thiosalicylsäure läßt sich entweder mit Zinkstaub in Eisessig (21) oder nach

FN) Die genaue Bezeichnung für Thiosalicylsäure ist 2-Mercapto-benzoesäure; die für Dithiosalicylsäure Diphenyldisulfid-dicarbonsäure-(2,2'). Technische Thiosalicylsäure wurde uns dankenswerterweise von Herrn Prof.Dr.O.Bayer, Bayerwerke Leverkusen, zur Verfügung gestellt.

x) Eine Übersicht über die erhaltenen Verbindungen befindet sich auf Seite 18 (Tabelle 1).

- 15) F.Arndt, Ber.dtsch.chem.Ges. 56, 1277 (1923)
- 16) F.Mayer u. C.Horst, Ber.dtsch.chem.Ges. 56, 1415 (1923)
- 17) F.Krollpfeiffer, H.Schultze, E.Schlumbohm u. E.Sommer-meyer, Ber.dtsch.chem.Ges. 58, 1664 (1925)
- 18) E.Larsson u. K.Jönsson, Ber.dtsch.chem.Ges. 67, 757 (1934)
- 19) P.Karrer u. H.Schmid, Helv.chim.Acta 27, 116 u.1280 (1944)
- 20) R.Ghosh, J.F.W.McOmie u. J.P.Wilson, J.Chem.Soc.London 1945, 705
- 21) C.F.H.Allen u. D.D.MacKay, Org.Synth. Coll.Vol. II, 580 (1948)

P.Friedländer (22) mit gemahlenem Eisen in ziemlich konzentrierter Natriumcarbonatlösung durchführen. Da wir größere Mengen an Thiosalicylsäure benötigten, reduzierten wir fast ausnahmslos nach dem billigeren Verfahren mit Eisen in Natriumcarbonatlösung. Der von P.Friedländer (22) angegebene technische Ansatz im Mengenbereich von rund 100 Kilogramm wurde von uns in den Grammbereich übertragen. Dabei stellten wir fest, daß sich das gewöhnliche, grobgemahlene Eisenpulver am besten zur Reduktion eignet. Außerdem erwies sich das Auskochen des Eisenpulvers mit Benzol, anschließendes Anätzen mit verdünnter Salzsäure und der Zusatz von Spuren Sublimat für das Einsetzen der Reduktion als sehr vorteilhaft. Beide Reduktionsverfahren führten zu ziemlich reiner Thiosalicylsäure, die nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthylalkohol bei 163-164° schmolz und ohne weitere Reinigung verestert wurde.

Wir führten die Veresterung der Thiosalicylsäure zum Methyl-ester nach einer von L.Gattermann (23) angegebenen Methode durch. In eine siedende methylalkoholische Lösung der Thiosalicylsäure leitet man getrocknetes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Die Ausbeuten liegen zwischen 85 und 90% der Theorie. Als Nebenprodukt fällt eine geringe Menge an Dithiosalicylsäuredimethylester vom Schmelzpunkt 132° als fester, farbloser Körper an.

Den Thiosalicylsäureäthylester (24) stellten wir analog dar mit Ausbeuten von 65-69% der Theorie. Versuche, den Äthylester nach der Methode der Veresterung durch azeotrope Destillation (25) darzustellen, scheiterten völlig. Aus Ansätzen von 0,2 Mol (31 g) Thiosalicylsäure konnten bei verschiedenen Versuchsbedingungen jeweils nur 1-2 ml Rohester gewonnen werden.

22) P.Friedländer, Fortschritte der Teerfarbenfabrikation 9, 541 (1908-10) Patent-Nr. 205450, 14.12.1908

23) L.Gattermann, Ber.dtsch.chem.Ges. 32, 1136 (bes. 1150) (1899)

24) P.Friedländer, Liebigs Ann. 351, 390 (bes. 401) (1907)

25) Houben-Weyl, Band VIII, S. 522, Stuttgart 1952

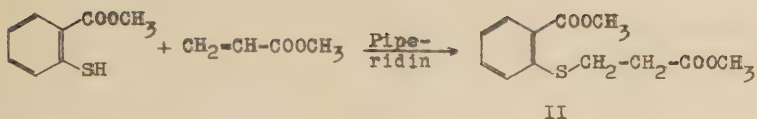
Durch Vakuumdestillation erhält man die beiden Ester rein als farblose, ölige Flüssigkeiten von angenehmem Geruch, die sich bei längerem Stehen an der Luft gelb färben.

Wir lagerten zuerst Thiosalicylsäuremethylester an Acrylnitril mittels katalytischer Mengen von Piperidin an. Fügt man hierbei zu einem äquimolaren Gemisch aus Thiosalicylsäuremethylester und frischdestilliertem Acrylnitril unter Umschwenken langsam 15-20 Tropfen Piperidin, so ist bereits nach den ersten Tropfen eine starke Erwärmung und Gelbfärbung des Reaktionsgemisches zu beobachten. Die Erwärmung steigert sich bis zu insgesamt 15-20 Tropfen Piperidin fortlaufend. Beim anschließenden einstündigen Erhitzen am Rückfluß bei einer Ölbadtemperatur von 150° tritt anfangs ein leichtes Sieden des noch nicht völlig umgesetzten Acrylnitrils auf, das sich nach kurzer Zeit verliert. Das Reaktionsgemisch erstarrt beim Abkühlen zu einer farblosen, kristallinen Masse. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Stäbchen vom Schmelzpunkt 61° (FN) in 94-proz. Ausbeute. Die reine Substanz löst sich in konzentrierter Schwefelsäure mit gelber Farbe. Die Bildung des S-[β-Cyano-äthyl]-thiosalicylsäuremethylesters (I) aus Thiosalicylsäuremethylester und Acrylnitril vollzieht sich nach folgender Gleichung:



In analoger Weise konnten wir durch Anlagerung von Thiosalicylsäuremethylester an frischdestillierten Acrylsäuremethylester mit katalytischen Mengen von Piperidin den S-[β-Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (II) mit 96-proz. Ausbeute darstellen:

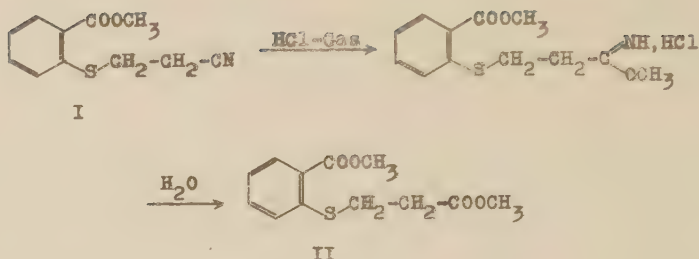
FN) Sämtliche Schmelzpunkte wurden unter dem Mikroskop nach Kofler gemacht.



Die Reaktion ist sehr stark exotherm und läuft praktisch genau wie bei der Darstellung der Verbindung I ab. Der aus Methanol umkristallisierte, in Form farbloser Stäbchen anfallende S-[β-Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (II) schmilzt bei 62°. Er löst sich in konz. Schwefelsäure mit orangegelber Farbe. Im Verlauf einiger Stunden tritt eine Farbvertiefung nach Orangerot ein. Dies deutet auf eine stattgefundenene Reaktion hin, auf die später näher eingegangen wird.

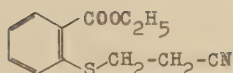
Der S-[β-Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (II) ließ sich noch auf einem anderen Weg aus dem zugehörigen Nitril I darstellen. Nitrile lassen sich über ihre Iminoätherhydrochloride durch Sättigen einer Lösung von 5 Teilen absolutem Äther und 1 Teil absolutem Alkohol mit trockenem Chlorwasserstoffgas in einem Kältebad zu den entsprechenden Estern verseifen (26). Wir wandelten die im Houben-Weyl angegebene allgemeine Arbeitsvorschrift etwas ab. Man löst den S-[β-Cyano-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (I) in ganz wenig abs. Methanol, gibt anschließend nur die fünffache Menge abs. Äther zu und sättigt unter Kühlung mit trockenem Chlorwasserstoffgas. Der sich abscheidende, rein weiße Kristallbrei des Iminoätherhydrochlorids wird abgesaugt, sofort in kaltem Wasser gelöst und durch vorsichtiges Erwärmen zum Ester verseift. Der S-[β-Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (II) scheidet sich dabei in Form farbloser Stäbchen vom Schmelzpunkt 62° ab. Aus der Mutterlauge läßt sich noch etwas Iminoätherhydrochlorid durch vorsichtiges Einengen gewinnen, das in der beschriebenen Weise verseift wird. Die Gesamtausbeute beträgt nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol 91,5% d.Th. Die Verbindung ist mit der durch Anlagerung von Thiosalicylsäuremethylester an Acrylsäuremethylester erhaltenen identisch. Der Mischschmelzpunkt ergibt keine Depression.

26) Houben-Weyl, Band VIII, S. 536, 697, Stuttgart 1952

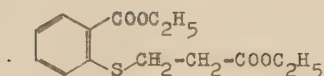


Der Vorteil des Arbeitens in fast reinem Äther liegt darin, daß sich das entstehende Iminoätherhydrochlorid sofort kristallin abscheidet. Da es in Methanol sehr gut löslich ist, tritt diese Abscheidung bereits bei einem Mengenverhältnis Methanol zu Äther = 1:5 im Verlauf der Reaktion nicht mehr auf. Auch bei teilweisem Abziehen des Lösungsmittels im Wasserstrahlvakuum bildet sich nur eine ölige Masse, die sich nicht zur Kristallisation bringen läßt. Man hat hier somit keinerlei Anhaltspunkte über den Stand der Umsetzung, während diese bei fast reinem Äther leicht zu verfolgen ist. Von einer Identifikation des Iminoätherhydrochlorids wurde wegen seiner leichten Zersetzlichkeit und der dadurch ziemlich schwierigen Reindarstellung durch Umkristallisieren abgesehen.

Vergleichsweise versuchten wir noch die Anlagerungen von Thiosalicylsäureäthylester an Acrylnitril und an Acrylsäureäthylester mit Piperidin als Katalysator. Sie vollziehen sich wie beim Thiosalicylsäuremethylester, jedoch mit etwas geringeren Ausbeuten. Der mit einer Ausbeute von 88% d.Th. in Form farbloser, gedrungener Stäbchen gefaßte S-[β -Cyanoäthyl]-thiosalicylsäureäthylester (III) hat einen um rund 20° höheren Schmelzpunkt von 84,5°. Der ebenfalls mit 88% d.Th. erhaltene S-[β -Carbäthoxyäthyl]-thiosalicylsäureäthylester (IV) ist eine farblose, ölige Flüssigkeit vom Siedepunkt 135°/0,1 mm. In konz. Schwefelsäure lösen sich beide Verbindungen III und IV mit gelber Farbe und zeigen nach einigen Stunden den bei analogen Verbindungen wiederholt beobachteten Farbumschlag nach Orangerot.

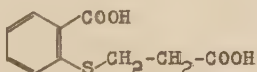


III



IV

Die bisher beschriebenen Verbindungen I, II, III und IV ließen sich alle durch mehrstündiges Kochen mit konz. Salzsäure am Rückfluß in nahezu quantitativen Ausbeuten zur S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V) verseifen (Schema 2, S. 36). Diese Säure V wurde bereits von F.Mayer und C.Horst (16) auf anderen Wegen über die S-[2-Cyan-phenyl]-thiohydrazylsäure oder die 2-[β -Carboxy-äthylmercapto]-phenylglyoxal-säure dargestellt und als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 192-193° beschrieben:



V

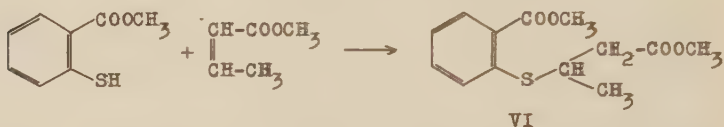
Die Tatsache, daß die durchgeführten Verseifungen die je - weils gleiche Säure gaben, wird für den später zu liefernden Konstitutionsbeweis (Seite 35) der Verbindungen I - IV von Bedeutung sein.

Nach unseren bisherigen Ergebnissen lag es nun nahe, das nächsthöhere Homologe des Acrylsäuremethylesters, den Croton-säuremethylester als Anlagerungskomponente zu verwenden. Den Crotonsäuremethylester stellten wir nach der im Houben-Weyl (27) angegebenen Methode durch 6-15stündiges Kochen von Crotonsäure in einem Methanol-Methylenchloridgemisch unter Zusatz einiger ml konz. Schwefelsäure dar. Dabei fanden wir aber, daß zur Veresterung der α,β -ungesättigten Carbonsäuren die für aromatische Säuren erforderliche Menge an konz. Schwefelsäure zugegeben werden muß.

Versetzt man äquimolare Mengen Thiosalicylsäuremethylester und Crotonsäuremethylester mit katalytischen Mengen von

27) Houben-Weyl, Band VIII, S.525, Stuttgart 1952; vgl. auch R.O.Clinton u.S.C.Laskowsky, J.Amer.chem.Soc. 70, 3135 (1948)

Piperidin, so tritt nur leichte Erwärmung und Gelbfärbung auf. Erhitzt man anschließend 2 Stunden im Ölbad auf 150° und destilliert an der Ölpumpe, so geht nach geringem Vorlauf eine farblose, ölige Flüssigkeit bei 131°/0,2 mm über. Sie erstarrt bereits im Kühler zu einer wachsartigen, farblosen Masse, die beim Schütteln oder Umrühren wieder teilweise flüssig wird. Kristallin konnte die Substanz nicht erhalten werden. Der in einer Ausbeute von 89,5% entstandene S-[β-Carbomethoxy-α-methyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VI)

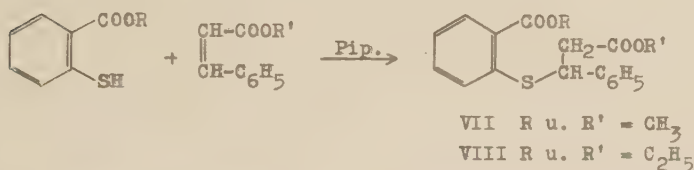


besitzt einen schwachen, nicht unangenehmen Geruch und löst sich in konz. Schwefelsäure mit orangegelber Farbe, die sich über Nacht nach Orangerot vertieft.

Da wir uns als Ziel dieser Arbeit nicht nur die Darstellung von Thiochromanonderivaten durch Ringschluß geeigneter Thioäther gesetzt hatten, sondern auch zu Thioflavanonderivaten gelangen wollten, mußten wir versuchen für die Darstellung der hierzu erforderlichen Thioäther ebenfalls einen brauchbaren Weg zu finden. Auf Grund unserer bisherigen Ergebnisse schien uns die Anlagerung der Ester der Thiosalicylsäure an die Ester der Zimtsäure mit Hilfe katalytischer Mengen von Piperidin erfolgversprechend zu sein. Beim Versetzen eines äquimolaren Gemisches von Thiosalicylsäuremethylester und Zimtsäuremethylester mit einigen Tropfen Piperidin tritt auch hier die schon oft beobachtete schwache Erwärmung und Gelbfärbung auf. Nach mehrstündigem Erwärmen im 150° heißen Ölbad lassen sich die noch vorhandenen Mengen der beiden nichtumgesetzten Ausgangsstoffe sowie das Piperidin leicht durch Wasserdampfdestillation entfernen. Der nicht mit Wasserdampf flüchtige S-[β-Carbomethoxy-α-phenyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VII) fällt in Ausbeuten von 77-78% an. Aus Methanol und Äthanol umkristallisiert bildet er farblose

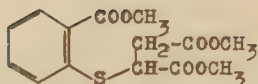
Blättchen vom Schmelzpunkt 86,5°.

Aus Thiosalicylsäureäthylester und Zimtsäureäthylester läßt sich der S-[β -Carbäthoxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäureäthylester (VIII) ebenso erhalten wie der Methylester. Die Ausbeuten liegen hier bei 50% d.Th. Aus Petroläther scheiden sich farblose, büschelförmige Stäbchen vom Schmelzpunkt 40° ab.



In konz. Schwefelsäure lösen sich beide Substanzen VII und VIII mit gelber Farbe. Über Nacht tritt eine Farbvertiefung nach Rotorange ein.

Nachdem wir gefunden hatten, daß die Anlagerung von Thio-salicylsäureester an α, β -ungesättigte Monocarbonsäureester oder ihre Nitrile mit sehr guten Ausbeuten durchführbar ist, hofften wir, bei der Verwendung des Maleinsäuredimethylesters als Additionskomponente zu ähnlichen Ergebnissen zu gelangen. Der Maleinsäuredimethylester wurde ebenfalls nach der im Houben-Weyl (27) angegebenen Methode hergestellt. Bei dieser Addition muß man in Benzol als Lösungsmittel und durchwegs in der Kälte arbeiten, da sonst eine durch das Piperidin und die höhere Temperatur bedingte weitere Reaktion stattfindet. Die benzolische Lösung der Ausgangsstoffe färbt sich bei der Zugabe des Katalysators gelb und erwärmt sich schwach. Nach 24stündigem Stehen bei Raumtemperatur wird das Piperidin aus der benzolischen Reaktionslösung mit Wasser vollständig ausgewaschen und anschließend die nichtumgesetzten Ausgangsstoffe durch gründliche Wasserdampfdestillation entfernt. Das zurückbleibende gelbe Öl wird in Methylencblorid aufgenommen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum fällt der S-[α, β -Diacarbäthoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (IX)



IX

in einer Ausbeute von 82,5% bereits analysenrein als zähes, hellgelbes Öl an. In konz. Schwefelsäure löst er sich mit tiefgelber Farbe, die sich über Nacht nach Braun vertieft. Die Destillation des Esters IX an der Ölpumpe ergibt ein bei 172°/0,6 mm übergehendes zähes, tiefgelbes Öl, dessen Verbrennungswerte nun zu hoch liegen (s. nachstehende Zusammenstellung).

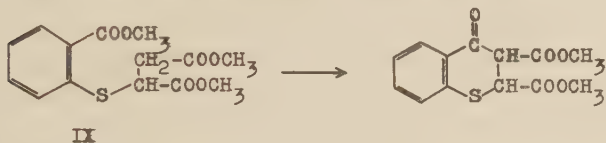
Führt man die Anlagerung von Thiosalicylsäuremethylester an Maleinsäuredimethylester ohne Lösungsmittel durch, so tritt bei Zugabe von 15 Tropfen Piperidin unter Gelbfärbung eine starke Erwärmung auf. Beim Abkühlen erhält man eine zähflüssige Masse. Nach dem Entfernen der beiden nichtumgesetzten Ausgangsstoffe und des Piperidins durch Wasserdampfdestillation geht an der Ölpumpe das gleiche tiefgelbe Öl wie oben bei 157°/0,3 mm in 77-proz. Ausbeute über. Um eine Veränderung bei der Destillation an der Ölpumpe zu vermeiden, reinigten wir einen Ansatz nur durch gründliche Wasserdampfdestillation. Dabei erhielten wir wieder das tiefgelbe Öl wie oben mit den gleichen Verbrennungswerten.

Berechnet für Ester IX	C 53,83	H 5,16	S 10,27
Gef. für Ester IX ohne Dest. ^{a)}	53,99	4,91	10,58
Gef. für Ester IX nach Dest. ^{a)}	54,80	4,83	
Gef. für Ester IX nach Behandeln mit Wasserdampf ^{b)}	54,82	4,92	

a) Darst. in Benzol bei Raumtemp.
b) Darst. ohne Lösungsmittel bei ca. 60°

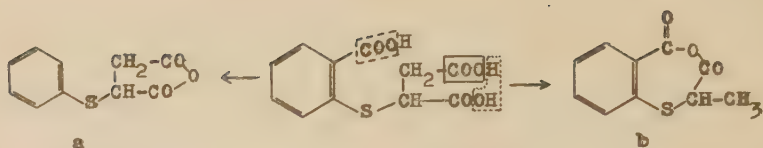
Aus dem bei den verschiedenen Ansätzen erhaltenen tiefgelben Öl schieden sich nach einigen Tagen farblose Blätt-

chen vom Schmelzpunkt 89° ab. Die Verbrennung ergab Werte, die überraschenderweise auf ein 2,3-Dicarbomethoxy-1-thiochromanon-(4) stimmten. Die Entstehung dieser Verbindung könnte durch einen Ringschluß des Esters IX nach Dieckmann durch das vorhandene Piperidin erklärt werden:



Jedoch ist es uns nicht geglückt durch Behandeln von IX mit Piperidin das Thiochromanon zu erhalten. Die farblosen Kristalle zeigen wohl mit konz. Schwefelsäure eine starke orange Halochromie, liefern aber kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Die Konstitution muß sich dadurch beweisen lassen, daß sich bei einer Verseifung unter Decarboxylierung das 2-Carboxy-1-thiochromanon-(4) bildet. Tatsächlich entstand auch bei der Verseifung mit konz. Salzsäure unter Decarboxylierung eine gelbe Carbonsäure vom Schmelzpunkt $126,5^{\circ}$. Es kann sich dabei aber nicht um das erwartete 2-Carboxy-1-thiochromanon-(4) handeln, da diese Verbindung auf eindeutigen Wege von J. Schmitz und Mitarb. (28) dargestellt und als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt $156-157^{\circ}$ beschrieben wurde. Unsere gelbe Carbonsäure vom Schmelzpunkt $126,5^{\circ}$ erhielten wir auch bei der Verseifung des oben beschriebenen tiefgelben Öles. Somit konnte nicht bewiesen werden, daß der angenommene Ringschluß nach Dieckmann tatsächlich stattfindet. Es wurden deshalb für das Verseifungsprodukt vom Schmelzpunkt $126,5^{\circ}$ noch die im folgenden Schema angeführten Möglichkeiten betrachtet, die sich durch Decarboxylierung und Wasserabspaltung bei der Verseifung des Triesters IX ergeben könnten:

28) J. Schmitz, H. Lauener, R. Hirt u. M. Sanz, *Helv. chim. Acta* 34, 767 (1951)



Dabei konnte jedoch durch Synthese bewiesen werden, daß keine der beiden Möglichkeiten zutrifft. Hierzu führten wir bei a die Addition von Thiophenol an Maleinsäuredimethylester mit Piperidin als Katalysator durch. Schon bei der Zugabe des ersten Tropfens Piperidin trat eine sehr starke Erwärmung auf. Die sonst beobachtete Gelbfärbung blieb aus und an der Ölpumpe ging das S-[α,β -Dicarbomethoxy-äthyl]-thiophenol (I) als vollkommen farbloses Öl bei 154-155°/1,5 mm in 78,8-proz. Ausbeute über. Seine Verseifung gab nicht das entsprechende Anhydrid, sondern das S-[α,β -Dicarboxy-äthyl]-thiophenol (II)



vom Schmelzpunkt 108° in 88,5-proz. Ausbeute. Es wurde von J. Schmitz und Mitarb. (28) aus Thiophenol und Chlorsäure dargestellt, jedoch nicht rein isoliert, sondern als farbloses Öl beschrieben. Bei b ließen wir α -Brompropionsäureäthylester auf eine Lösung von thiosalicylsäurem Natrium einwirken und erhielten den α -[α -Carboxy-phenylmercapto]-propionsäureäthylester (XII) in 83-proz. Ausbeute. Die farblosen, derben Kristalle schmelzen bei 121°. Bei der Verseifung mit konz. Salzsäure entsteht nicht das unter b angeführte 7-Ring-Anhydrid, sondern die mit der Säure V isomere α -[α -Carboxy-phenylmercapto]-propionsäure (XIII) vom Schmelzpunkt 195° in 93-proz. Ausbeute. Der Mischschmelzpunkt mit V liegt bei 168°.



Tabelle 1

Übersicht über die Anlagerungsprodukte von Thiosalicylsäuremethyl- bzw. -äthylester an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate.

	α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate		Kristallform und Schmelzpunkt	Ausbeute
$R_1 = CH_3$ $R_2 = H$ $R_3 = CN$	Acrylnitril	S-[β -Cyano-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (I)	farblose Stäbchen 61°	94%
$R_1 = CH_3$ $R_2 = H$ $R_3 = COOCH_3$	Acrylsäuremethylester	S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (II)	farblose Stäbchen 62°	96%
$R_1 = C_2H_5$ $R_2 = H$ $R_3 = CN$	Acrylnitril	S-[β -Cyano-äthyl]-thiosalicylsäureäthylester (III)	farblose, gedrungene Stäbchen 84,5°	88%
$R_1 = C_2H_5$ $R_2 = H$ $R_3 = COOC_2H_5$	Acrylsäureäthylester	S-[β -Carbäthoxy-äthyl]-thiosalicylsäureäthylester (IV)	farbl., ölige Flüssigkeit; Kp. 135°/0,1 mm	88%
$R_1 = CH_3$ $R_2 = CH_3$ $R_3 = COOCH_3$	Crotonsäuremethylester	S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VI)	farbl., ölige Flüssigkeit; Kp. 131°/0,2 mm	89,5%
$R_1 = CH_3$ $R_2 = C_6H_5$ $R_3 = COOCH_3$	Zimtsäuremethylester	S-[β -Carbomethoxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VII)	farblose Blättchen 86,5°	77-78%
$R_1 = C_2H_5$ $R_2 = C_6H_5$ $R_3 = COOC_2H_5$	Zimtsäureäthylester	S-[β -Carbäthoxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäureäthylester (VIII)	farbl., büschelförmige Stäbchen 40°	50%
$R_1 = CH_3$ $R_2 = COOCH_3$ $R_3 = COOCH_3$	Maleinsäuredimethylester	S-[α,β -Dicarbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (IX)	gelbes, zähes Öl; Kp. 172°/0,6 mm	82,5%

Eine weitere Möglichkeit, daß durch Decarboxylierung in α -Stellung zum S-Atom die S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V) entsteht und ein entsprechendes Säureanhydrid bildet, scheidet von vornherein aus, denn dieses 8-Ring-Anhydrid müßte sonst auch bei der Verseifung des S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylesters (II) mit konz. Salzsäure entstehen.

Die wahrscheinlichste Möglichkeit scheint demnach doch die Entstehung des 2,3-Dicarbomethoxy-1-thiochromanons-(4) durch Dieckmann'schen Ringschluß zu sein. Dies kann jedoch erst durch weitere Versuche geklärt werden.

Bei den Verbindungen VI - IX führte eine mehrstündige Verseifung mit konz. Salzsäure zu den erwarteten Säuren. Eine eingehende Beschreibung dieser Verbindungen sowie eine andere Darstellungsmethode ist im Kapitel 3 zu finden.

2. Reaktionsmechanismus der Thioätherdarstellung

Bei der Anlagerung von Thiophenolen an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate in Gegenwart katalytischer Mengen von Piperidin handelt es sich um eine Art Michaeladdition. Die ursprünglich von L.Claissen und E.Matthews (29) entdeckte und später von A.Michael (30) eingehend studierte Addition von Verbindungen mit reaktionsfähigen aciden Methylengruppen an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen oder Nitrile wird im wesentlichen von der CH-Acidität der β -Dicarbonylverbindung und der Elektromeriefähigkeit der Carbonylgruppe der α,β -ungesättigten Komponente bestimmt. Je leichter ein Proton abgespalten wird und je größer der Elektromerieeffekt der Carbonyl- oder anderer Gruppen ist und dadurch die α,β -ständige

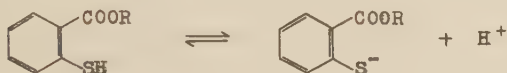
29) L.Claissen u. E.Matthews, Liebigs Ann. 218, 121 (1883); J.prakt.Chem. (2) 35, 413 (1887)

30) A.Michael, J.prakt.Chem. (2) 35, 349 (1887); 43, 390 (1891)

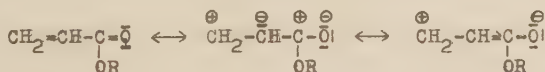
Doppelbindung polarisiert, umso rascher wird die Addition eintreten. Einzelheiten über die gesamte Michaeladdition sind in der ausführlichen Zusammenfassung von H.Henecka (31) zu finden.

In unserem Falle tritt nun an die Stelle der CH-Acidität der β -Dicarbonylverbindung die SH-Acidität der eingesetzten Thiophenole. Im übrigen läßt sich der für die Michaeladdition angegebene Reaktionsmechanismus ohne weiteres auf unsere Thioätherbildung übertragen:

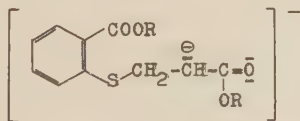
Der basische Katalysator nimmt zunächst ein Proton der SH-Gruppe unter Bildung eines Thiophenolanions auf



Die α,β -ungesättigte Komponente ist mesomer zwischen den folgenden polarisierten Grenzzuständen:

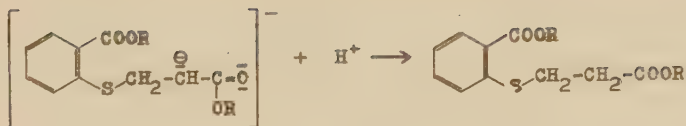


Das Thiophenolanion bildet nun durch Anlagerung eines Elektronenpaares vom Oktett des Schwefels in die Oktettlücke der polarisierten Doppelbindung ein anionisches Addukt



an welches das vom basischen Katalysator aufgenommene Proton wieder abgegeben wird unter Bildung des Thioäthers

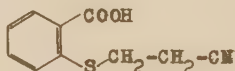
31) H.Henecka, Chemie der β -Dicarbonylverbindungen, S. 243 (1950)



Der basische Katalysator wird dabei wieder in Freiheit gesetzt und kann erneut wirksam werden.

3. Anlagerung von Thiosalicylsäure an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate x)

Da die bisherigen Additionen von Thiosalicylsäureester an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate verhältnismäßig leicht und mit sehr guten Ausbeuten verliefen, versuchten wir, statt Thiosalicylsäureester die freie Säure direkt einzusetzen. Versetzt man ein äquimolares Gemisch von fester Thiosalicylsäure und frischdestilliertem Acrylnitril langsam mit 20 Tropfen Piperidin, so tritt keine Reaktion ein. Erst nach Zusatz von Acrylnitril als Lösungsmittel und weiteren 20-30 Tropfen Piperidin greift die Reaktion beim Kochen am Rückfluß im Wasserbad durch. Man erhält die S-[β -Cyano-äthyl]-thiosalicylsäure (XIV)

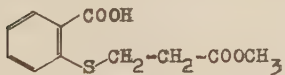


XIV

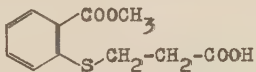
in 67-proz. Ausbeute in Form schwach gelbgefärbter Stäbchen vom Schmelzpunkt 184° . Das Verhalten in konz. Schwefelsäure gleicht dem der Verbindung I. Ein Farbumschlag tritt auch hier nach längerem Stehen nicht auf.

x) Eine Übersicht über die erhaltenen Verbindungen befindet sich auf Seite 26 (Tabelle 2).

Es lag nicht in unserer Absicht auch noch die Additionsverbindung aus Thiosalicylsäure und Acrylsäuremethylester darzustellen, zumal wir nach unseren bisherigen Ergebnissen keinerlei Zweifel am Gelingen dieses Umsatzes hatten. Wir gelangten jedoch auf einem ganz anderen Weg zu dieser Verbindung, als wir im Rahmen der später zu besprechenden Ring--schlüsse die Farbreaktion des S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylesters (II) mit konz. Schwefelsäure näher untersuchten. Löst man diesen Ester II in konz. Schwefelsäure und läßt über Nacht stehen, so erhält man beim Aufarbeiten der orangeroten Lösung einen farblosen, kristallinen Körper vom Schmelzpunkt 129° . Die erste Vermutung, daß über eine totale Verseifung ein Ringschluß zum entsprechenden Thiochromanonderivat stattgefunden hat, erwies sich für die Substanz vom Schmelzpunkt 129° als falsch; es konnte kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon erhalten werden. Als weitere Möglichkeit kam eine partielle Verseifung in Betracht, denn mit dem bereits in der Literatur beschriebenen totalen Verseifungsprodukt, der S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V) (16) vom Schmelzpunkt 193° war unsere Substanz nicht identisch. Von den beiden möglichen Formen der partiellen Verseifung



und



XV

scheidet die letztere aus, weil sie mit konz. Schwefelsäure Ringschluß zum entsprechenden 8-Carbomethoxy-thiochromanon erleiden würde. Wir standen somit vor dem überraschenden Ergebnis, daß im S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (II) durch kalte konz. Schwefelsäure die aromatische Estergruppe unter Bildung von S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XV) verseift wird, während die aliphatische Estergruppe nicht angegriffen wird. Eine Erklärung hierfür liegt in der folgenden Mesomeriemöglichkeit:



Die mesomere Grenzformel b) der Substanz II begünstigt die bei der durch H^+ -Ionen katalysierten Verseifung primär angenommene Anlagerung eines Protons an die Carbaldehydgruppe an anionisch aufgerichteten Carbonsäurerest.

Um einen eindeutigen Konstitutionsbeweis dieser Verbindung XV zu bekommen, stellten wir sie noch durch Anlagerung äquimolarer Mengen Thioessigsäure an Acrylsäuremethylester mit katalytischen Mengen von Piperidin dar (Schema 2, S. 36). Im Gegensatz zur Bildung des entsprechenden Nitrils ist hier kein Lösungsmittel erforderlich. Die Reaktion greift sofort unter starker Erwärmung durch. Nach kurzem Erhitzen im Ölbad auf 150° erhält man die S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thioessigsäure (XV) vom Schmelzpunkt 129° in 64-proz. Ausbeute. Die farblosen Stäbchen sind mit dem partiellen Verseifungsprodukt identisch. Mit konz. Schwefelsäure tritt eine bleibende, schwach gelbe Halochromie auf.

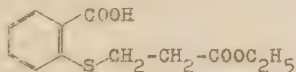
Aus dem beim Ansatz von S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thioessigsäuremethylester (II) mit konz. Schwefelsäure nach dem Aufarbeiten erhaltenen schwefelsauren Filtrat fällt nach annähernder Neutralisation mit Natronlauge noch ein farbloser Körper vom Schmelzpunkt 164° in geringer Menge aus. Es war jedoch keine Thioessigsäure (Schmp. $163-164^\circ$), wie man an Hand des Schmelzpunktes vermuten konnte. Der Mischschmelzpunkt beider lag bei 150° . Vielmehr handelte es sich hier um die von P. Frisländer (24) bereits beschriebene S-Methylthioessigsäure. Die Identität mit unserem Produkt stellten wir durch Verseifung des S-Methylthioessigsäuremethylesters



mit konz. Salzsäure zur S-Methyl-thiosalicylsäure sicher. Dieser bei 66,5° schmelzende Ester wurde ebenfalls von P. Friedländer (24) dargestellt und von uns bei den späteren Ringschlussversuchen nach Heckmann als einziges isolierbares Produkt erhalten (vgl. S. 51).

Die S-Methyl-thiosalicylsäure entsteht vermutlich durch Thioätherspaltung des Halbesters IV und anschließende Methylierung der SH-Gruppe. Letztere erfolgt mit dem durch die Verseifung des Diesters II gebildeten Methanol wahrscheinlich über intermediär entstehende Methylschwefelsäure. Derartige Thioätherspaltungen durch konz. Schwefelsäure und auch anschließende Methylierungen der SH-Gruppe sind im Laufe der Arbeit noch einige Male aufgetreten.

Der S-[β -Carbäthoxy-äthyl]-thiosalicylsäureäthylester (IV) verhält sich bei der Einwirkung von konz. Schwefelsäure genauso wie der Methyl ester II. Er liefert die S-[β -Carbäthoxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XVI)



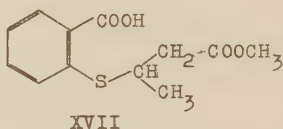
X VI

in Form farbloser, büschelförmiger Stäbchen vom Schmelzpunkt 150,5° in 29,5-proz. Ausbeute. In wesentlich besserer Ausbeute - 63% d. Th. - erhält man die S-[β -Carbäthoxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XVI) durch direkte Anlagerung von Thiosalicylsäure an Acrylsäureäthylester mittels Piperidins. In konz. Schwefelsäure tritt unter Auflösung eine bleibende Gelbfärbung auf.

Die Verbindungen IV und XVI ließen sich wiederum mit konz. Salzsäure zur S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V) verseifen (Schema 2, S. 36).

Da wir bei Ringschlussversuchen des S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäureäthylesters (VI) neben dem entsprechenden Thiochromanon ebenfalls einen farblosen, fe-

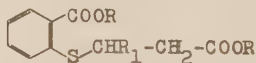
sten Körper vom Schmelzpunkt 97° erhielten, der sich nicht als ein Ringschlußprodukt erwies, befaßten wir uns noch etwas eingehender mit ihm. Nach den vorherigen Ergebnissen konnte es sich nur um den entsprechenden Halbester, die S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVII) handeln. Wir erhielten die Verbindung XVII wiederum aus äquimolaren Mengen Thiosalicylsäure und Crotonsäuremethylester mittels Piperidins als Katalysator in 61,5-proz. Ausbeute. Die S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVII)



fällt aus halbkonz. Ameisensäure in Form farbloser, rechteckiger Platten an und schmilzt bei $97,5^{\circ}$. Mit dem obigen Körper vom Schmelzpunkt 97° ist sie wiederum identisch. Die Verseifung mit konz. Salzsäure führte zu der erwarteten Säure XVIII.

Aus dem schwefelsauren Filtrat des obigen Esteransatzes erhielten wir wiederum in sehr geringer Menge die auf Seite 23 beschriebene S-Methyl-thiosalicylsäure, für deren Entstehung auch hier die gleichen Betrachtungen zutreffen dürften.

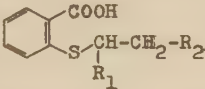
Die bei den Verbindungen XV und XVI gegebene Erklärung für die leichtere Verseifbarkeit der aromatischen Carbalkoxygruppe (S. 22), beruhend auf der Möglichkeit mesomere Grenz Zustände zu bilden, trifft bei der partiellen Verseifung des S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylesters (VI) ebenfalls zu. Weiterhin kann gefolgert werden, daß diese Art der partiellen Verseifung bei allen Verbindungen vom Typus



eintritt, wobei R_1 entweder ein Wasserstoffatom oder ein beliebiger Alkylrest sein kann.

Tabelle 2

Übersicht über die Anlagerungsprodukte von Thiosalicylsäure an α, β -ungesättigte Carbonsäurederivate.

	α, β -unge- sättigte Carbon- säurede- rivat		Kristall- form und Schmelz- punkt	Aus- beute
$R_1 = H$ $R_2 = CN$	Acryl- nitril	S-[β -Cyano-äthyl]- thiosalicylsäure (XIV)	schwach gelbe Stäbchen 184°	67,5%
$R_1 = H$ $R_2 = COOCH_3$	Acrylsäu- remethyl- ester	S-[β -Carbomethoxy- äthyl]-thiosali- cylsäure (XV)	farblose Stäbchen 129°	64%
$R_1 = H$ $R_2 = COOC_2H_5$	Acrylsäu- reäthyl- ester	S-[β -Carbäthoxy- äthyl]-thiosali- cylsäure (XVI)	farblose büschel- förmige Stäbchen 150,5°	63%
$R_1 = CH_3$ $R_2 = COOCH_3$	Croton- säureme- thylester	S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]- thiosalicylsäure (XVII)	farblose rechteck- ige Platten 97,5°	61,5%

4. Anlagerung von Thiosalicylsäure an α,β -ungesättigte Carbonsäuren x)

Als Abschluß in der Reihe der Anlagerungen von Thiosalicylsäure an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate versuchten wir Thiosalicylsäure direkt an die α,β -ungesättigten Carbonsäuren anzulagern. Wir waren jedoch vom Gelingen dieser Addition aus folgendem Grunde nicht sehr überzeugt: Bei unseren Anlagerungen handelt es sich, wie bereits auf Seite 19 erwähnt wurde, um eine Art Michaeladdition, die u.a. von der Elektromeriefähigkeit der Carbonylgruppe des Addenden und der damit verbundenen Polarisierbarkeit der α,β -ständigen Doppelbindung abhängt. In der von H.Henecka (31) erwähnten Reihenfolge der Elektromeriefähigkeit $-\text{CHO} > -\text{COR} > -\text{CN} > -\text{COOR} > -\text{NO}_2$ ist zwar die Carbalkoxygruppe an vorletzter Stelle angeführt, jedoch werden keine Aussagen über die Stellung der freien Carboxylgruppe in dieser Reihe gemacht oder irgendwelche Anlagerungsreaktionen mit freien α,β -ungesättigten Säuren beschrieben. Dies ließ vermuten, daß die freie Carboxylgruppe in einer α,β -ungesättigten Carbonsäure nicht mehr die nötige Elektromeriefähigkeit besitzt, um die Säure als Addend bei einer Michaeladdition fungieren zu lassen. Unsere ersten Versuche schienen diese Vermutung zu bestätigen. Als wir Thiosalicylsäure direkt an 50-proz. wäßrige Acrylsäure anlagern wollten, beobachteten wir bei der Zugabe von Piperidin wohl eine leichte Erwärmung, konnten aber trotz verschiedener Versuchsbedingungen zu keinem Ergebnis gelangen. Die jeweils aufgetretenen, harzigen Endprodukte deuten auf Polymerisation der Acrylsäure hin. Gleiche Ansätze von Thiosalicylsäure und Crotonsäure in Benzol als Lösungsmittel und katalytischen Mengen Piperidin verliefen ebenfalls negativ. Neben einem geringen Teil Dithiosalicylsäure konnten nur die Ausgangsprodukte wieder gefaßt werden. Zu völlig überraschen-

x) Eine Übersicht über die erhaltenen Verbindungen befindet sich auf Seite 34 (Tabelle 3).

den Ergebnissen gelangten wir aber, nachdem wir die eingesetzten Säuren mit äquivalenten Mengen Natriumhydroxyd genau neutralisiert hatten. Den Anlaß für die Neutralisation der freien Carboxylgruppen mit Natriumhydroxyd gab die Überlegung, daß diese den basischen Katalysator Piperidin durch Bildung der entsprechenden Piperidiniumsalze unwirksam machen. Diese Salze sind nicht mehr in der Lage als basischer Acceptor zu fungieren und das Proton der aciden -SH-Gruppe vorübergehend aufzunehmen.

Die bereits erwähnte und schon bekannt gewesene S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V) erhielten wir durch mehrstündiges Erhitzen am Rückfluß einer genau mit einem Mol Natriumhydroxyd versetzten, wäßrigen Lösung von Thiosalicylsäure und einer ebenso neutralisierten, äquivalenten Menge 50,5-proz. wäßriger Acrylsäure in Ausbeuten von 45,5%. Der Katalysator Piperidin wurde portionsweise im Abstand von je einer Stunde zugegeben (Schema 2, S. 36).

Da wir eine kleine Menge an S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V) für einen Mischschmelzpunkt benötigten und uns die von F.Mayer und C.Horst (16) beschriebenen, über mehrere Stufen gehenden Darstellungsmethoden zu langwierig erschienen, stellten wir die Verbindung V auf einem weiteren, eindeutigen Wege dar. In Anlehnung an die Darstellung von S-[β -Carboxy-methyl]-thiosalicylsäure durch Behandeln von thiosalicylsauerem Natrium mit Chloressigsäure in wäßriger Lösung durch P.Friedländer (32) ließen wir in Wasser gelöste β -Chlorpropionsäure auf eine wäßrige Lösung von thiosalicylsauerem Natrium einwirken. Die in 77-proz. Ausbeute erhaltene Substanz war mit unserer Verbindung V identisch (Schema 2, S.36).

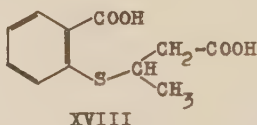
Ein letzter Weg für die Gewinnung der S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V) sei vollständigshalber nochmal zusammenfassend erwähnt. Die Verbindungen I, II, III, IV, XIV, XV und XVI bilden als Nitrile, Ester und Halbester bei der Verseifung mit konz. Salzsäure sämtlich die Säure V

32) P.Friedländer, Ber.dtsch.chem.Ges. 39, 1060 (1906);
Liebigs Ann. 351, 390 (bes. 402) (1907)

in fast quantitativen Ausbeuten (Schema 2, S. 36).

Die S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V) löst sich in konz. Schwefelsäure mit gelber Farbe. Diese Lösung wird nach einigen Stunden orangerot, was wiederum auf eine stattgefundene Reaktion hindeutet. In Benzol ist die Säure V praktisch unlöslich. Dadurch ergibt sich bei ihrer direkten Darstellung aus Thiosalicylsäure und Acrylsäure ein leichtes Abtrennen der nichtumgesetzten Thiosalicylsäure durch mehrmaliges Digerieren mit heißem Benzol.

Das nächste Anlagerungsprodukt aus Thiosalicylsäure und Crotonsäure ließ sich aus äquimolaren Mengen der in der zur Neutralisation benötigten Natronlauge gelösten Säuren unter sonst gleichen Bedingungen in der wesentlich besseren Ausbeute von 78% gewinnen. Die S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVIII)

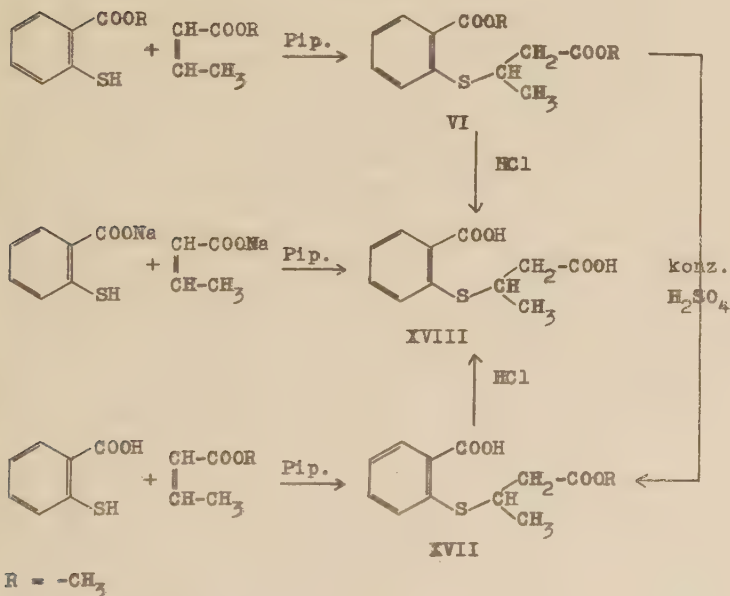


kristallisiert aus 30-proz. Essigsäure in farblosen, derben Kristallen und schmilzt bei 129°. In Benzol und Wasser ist sie praktisch unlöslich, was wieder eine einfache Abtrennung der nichtumgesetzten Thiosalicylsäure mit heißem Benzol und der Crotonsäure mit heißem Wasser ermöglicht. In konz. Schwefelsäure erfolgt eine völlige Lösung mit gelber Farbe, die sich im Laufe einiger Stunden nach Rotbraun vertieft.

Die Verseifung des S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylesters (VI) und der S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVII) mit konz. Salzsäure geht wesentlich langsamer als bei den entsprechenden niederen Homologen II und XV. Bei der Verbindung VI gelingt es erst nach 15stündigem, heftigem Kochen am Rückfluß die Säure in 95-proz. Ausbeute zu isolieren. Die beiden erhaltenen Verseifungsprodukte sind mit der obigen Säure XVIII völ-

lig identisch. Dies beweist, daß die Ester VI, XVII und die Säure XVIII die gleiche Konstitution besitzen, also die Addition des S-Atoms jeweils am selben C-Atom der α, β -ungesättigten Verbindung stattfindet.

Schema 1

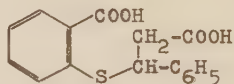


Die S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVIII) und die S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XV) sind isomere Substanzen. Sie besitzen außer der gleichen Summenformel $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{S}$ zufällig auch noch den gleichen Schmelzpunkt von 129° . Der Mischschmelzpunkt beider zeigt jedoch erwartungsgemäß eine starke Depression von über 30° .

Die langsamere Verseifbarkeit der Verbindungen VI und XVII im sauren Medium veranlaßte uns die alkalische Verseifung dieser Verbindungen zu versuchen. Diese im allgemeinen

rascher und besser zum Ziele führende Methode brachte aber nicht den erwarteten Erfolg. Sie ist vielmehr in diesem Falle völlig unbrauchbar und bewirkt eine totale Sprengung der Thioätherbindung unter Bildung von Thio- und Dithiosalicylsäure. Diese Beobachtung machten wir nicht nur bei der Verseifung der Verbindungen VI und XVII mit 2n Natronlauge, sondern auch bei den Verbindungen I und II.

Eine weitere Anlagerung der Thiosalicylsäure an eine α,β -ungesättigte Säure, die Zimtsäure, gelang uns unter den gleichen Bedingungen. Das Erhitzen am Rückfluß mußte in diesem Falle jedoch mindestens 8 Stunden dauern. Anfangs machte uns die Abtrennung der nichtumgesetzten Thiosalicyl- und Zimtsäure vom Endprodukt ziemliche Schwierigkeiten, da die Löslichkeitsunterschiede dieser drei Säuren in den verschiedenen Lösungsmitteln sehr gering sind. Schließlich fanden wir, daß das feste Säuregemisch durch Erhitzen mit 85-proz. Ameisensäure zu trennen ist. Die Thiosalicyl- und Zimtsäure gehen in Lösung, während die S-[β -Carboxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XIX)



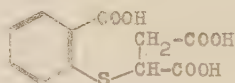
XIX

ungelöst zurückbleibt. Aus viel Ameisensäure erhält man sie in Form farbloser, gedrungener Stäbchen vom Schmelzpunkt $212,5^\circ$. Die Ausbeuten betragen 57%. In konz. Schwefelsäure löst sich die Substanz XIX mit schwach gelber Farbe, die über Nacht in Braunorange übergeht.

Die Verseifung des S-[β -Carbomethoxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylesters (VII) und des S-[β -Carbäthoxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäureäthylesters (VIII) mit konz. Salzsäure führte in beiden Fällen mit guten Ausbeuten zur Säure XIX. Es ist somit auch hier erwiesen, daß sowohl die Ester VII und VIII als auch die Säure XIX die gleiche Konstitution besitzen.

Anlagerung von Thio- salicylsäuremethylester an	Ausbeute in Pro- zent	Anlagerung von Thiosalicylsäu- re an	Ausbeute in Pro- zent
Acrylsäuremethylester	96	Acrylsäure	45
Crotonsäuremethylester	89,5	Crotonsäure	78
Zimtsäuremethylester	77,8	Zimtsäure	57
Zimtsäureäthylester	50,2		
Maleinsäuredimethylester	82,5	Maleinsäure	88

Während die direkte Anlagerung von Thiosalicylsäure an Zimtsäure mit mäßigen Ausbeuten verlief, gelang uns die Anlagerung an Maleinsäure durchwegs mit 88-proz. Ausbeute. Die Reaktion und Aufarbeitung wurde wie bei der Anlagerung an Crotonsäure durchgeführt. Die S-[α,β -Dicarboxy-äthyl]-thio-salicylsäure (XX)



XX

fällt aus 50-proz. Essigsäure, halbkonz. Salzsäure oder destilliertem Wasser in farblosen, dicken Kristallen an. Beim Schmelzpunkt von 186,5° tritt eine leichte Zersetzung unter Gelbfärbung auf. Die gesättigte aliphatisch-aromatische Tricarbonsäure XX bildet mit konz. Schwefelsäure eine schwach gelbgefärbte Lösung, die nach einigen Stunden intensiv gelb wird.

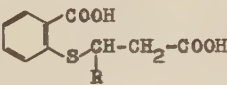
Durch Verseifung des S-[α,β -Dicarboxyethoxy-äthyl]-thio-salicylsäuremethylesters (IX) mit konz. Salzsäure erhält man die Säure XX in 54,5-proz. Ausbeute.

Die von uns durchgeführte direkte Anlagerung der Thiosalicylsäure an α,β -ungesättigte Carbonsäuren besitzt den großen Vorteil, daß man nicht zum Umweg über die β -halogenierten Carbonsäuren einschlagen muß. Außerdem sind die eingesetzten

α,β -ungesättigten Carbonsäuren durchwegs gut zugängliche technische Produkte. Auch im Hinblick auf die von uns beabsichtigte Darstellung von Thiochromanonen durch Ringschluß dieser Anlagerungsverbindungen mit konz. Schwefelsäure, sirupöser Phosphorsäure oder wasserfreier Flußsäure, ist diese direkte Additionsmethode der Säuren vorteilhafter als der Weg über die entsprechenden Ester mit anschließender Verseifung derselben.

Tabelle 3

Übersicht über die Anlagerungsprodukte von Thiosalicylsäure an α,β -ungesättigte Carbonsäuren.

	α,β -ungesättigte Carbonsäure		Kristallform und Schmelzpunkt	Ausbeute
R = H	Acrylsäure	S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V)	farblose Doppelpyramiden 193°	45%
R = CH ₃	Crotonsäure	S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVIII)	farblose derbe Kristalle 129°	78%
R = C ₆ H ₅	Zimtsäure	S-[β -Carboxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XIX)	farblose gedrungene Stäbchen 212,5°	57%
R = COOH	Maleinsäure	S-[α,β -Dicarboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XX)	farblose derbe Kristalle 186,5° (Z)	88%

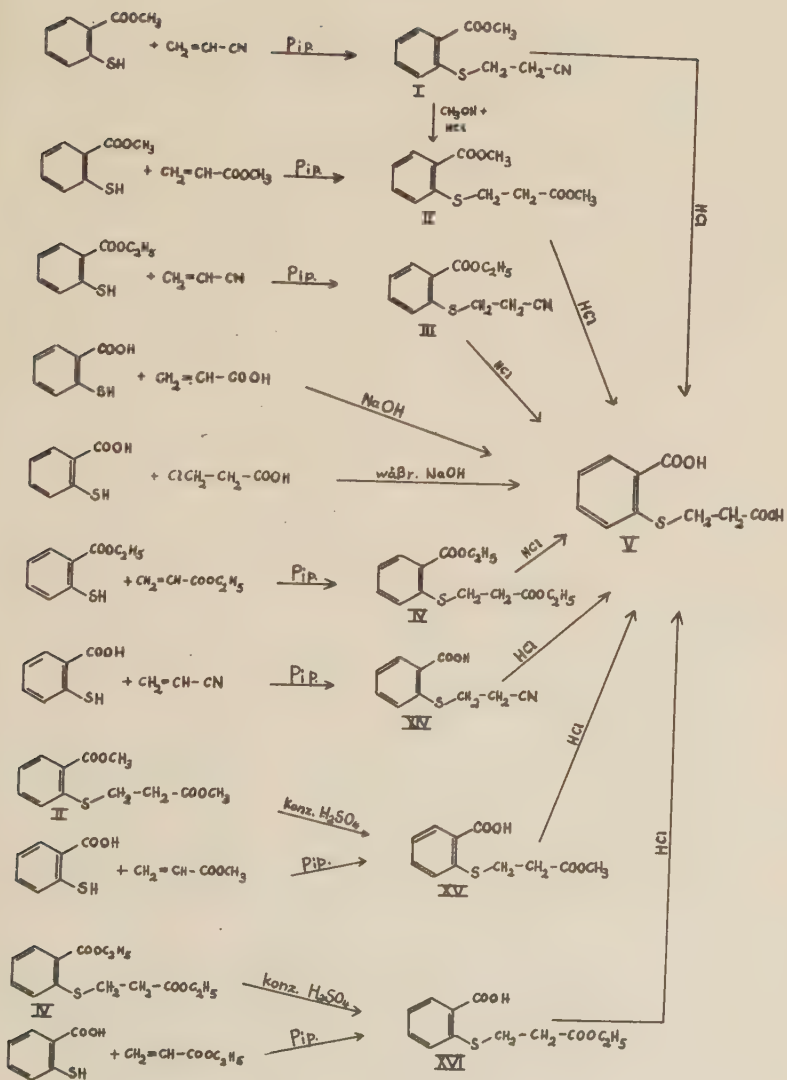
5. Konstitution der Verbindungen I, II, III, IV, XIV,

XV und XVI

Für die sämtlichen bisher erhaltenen Additionsverbindungen bedarf es noch des Nachweises, daß die Anlagerung der Thiosalicylsäure bzw. ihrer Ester an α,β -ungesättigte Carbonsäuren bzw. ihre Derivate mittels katalytischer Mengen von Piperidin tatsächlich mit dem S-Atom an das β -C-Atom der α,β -ständigen Doppelbindung erfolgt. Der Umstand, daß die S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V) schon in der Literatur beschrieben ist (16), erleichterte uns diesen Nachweis ganz beträchtlich. Wie bereits geschildert (S. 28), stellten wir die zum Vergleich benötigte Verbindung V nicht auf dem von F.Mayer und C.Horst (16) begangenen Weg, sondern auf einem anderen völlig eindeutigen Weg dar, nämlich aus thiosalicylsauerem Natrium und β -Chlorpropionsäure. Nachdem die so erhaltene Substanz V mit der durch Anlagerung von Thiosalicylsäure an wäßrige Acrylsäure erhaltenen und weiterhin mit sämtlichen saueren Verseifungsprodukten der Verbindungen I - IV und XIV - XVI absolut identisch ist, folgt daraus einwandfrei, daß die Anlagerung des S-Atoms bei all diesen Verbindungen am β -C-Atom der Doppelbindung stattgefunden hat. Das Schema 2 gibt einen zusammenfassenden Überblick der durchgeführten Reaktionen.

Da die eben erwähnten Anlagerungen ausnahmslos mit dem S-Atom am β -C-Atom der α,β -ungesättigten Komponente erfolgten, weiterhin in den bisher bekannt gewordenen Arbeiten über die Addition von Thiophenolen an α,β -ungesättigte Verbindungen im schwach basischen Bereich keine diesbezügliche Reaktion am α -C-Atom beobachtet wurde, glauben wir mit Sicherheit annehmen zu können, daß die entsprechenden Anlagerungen von Thiosalicylsäure und Thiosalicylsäureester an Croton-, Zimt- und Maleinsäure bzw. deren Derivate genauso erfolgt.

Schema 2



6. Anlagerung von 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol an
 α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate x)

Neben den Anlagerungen von Thiosalicylsäure und ihrer Ester an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate, befaßten wir uns noch mit der Anlagerung eines mehrfach substituierten Thiophenols, des 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenols, an die gleichen Verbindungen. Dieses Thiophenol, technisch auch als 3-Mercapto-6-chlor-1,4-xylol bezeichnet, wurde uns dankenswerterweise von Herrn Professor Dr. W. Zerweck, Casella-Farwerke, Mainkur, zur Verfügung gestellt. Die Darstellung (33) geht vom 2-Amino-1,4-dimethylbenzol aus, das acetyliert und anschließend nach A. Junghahn (34) sulfoniert wird. Nach Entfernung der Acetylgruppe ersetzt man mittels der Sandmeyer'schen Reaktion die Aminogruppe durch Chlor und führt das isolierte Na-Salz mit Phosphorpentachlorid in das Chlor-sulfochlorid über, welches mit Zink und Salzsäure in Benzol zum 3-Mercapto-6-chlor-1,4-xylol reduziert wird. Die direkte Anlagerung dieses Thiophenols an eine α,β -ungesättigte Carbonsäure wurde nur bei der Crotonsäure durchgeführt. In allen anderen Fällen wurden die Säuren durch saure Verseifung der betreffenden Ester erhalten. Aus diesem Grunde wird auf eine getrennte Beschreibung der Ester- und der zugehörigen Säureadditionsverbindungen verzichtet.

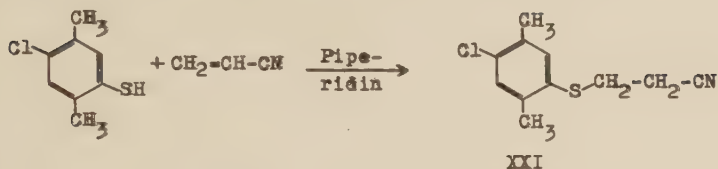
Wir führten die Anlagerung zuerst wiederum an Acrylnitril durch. Festes, pulverisiertes 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol wird mit der äquimolaren Menge frischdestillierten Acrylnitrils versetzt und langsam 15 Tropfen Piperidin zugegeben. Die Reaktion tritt sofort unter starker Erwärmung und Verflüssigung des gesamten Kolbeninhalts ein. Beim Abkühlen kristallisiert das S-[β -Cyano-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-

x) Eine Übersicht über die erhaltenen Verbindungen befindet sich auf Seite 45 (Tabelle 4).

33) R.C. Desser u. G.H. Richter, J. Amer. chem. Soc. 56, 1132 (1934)

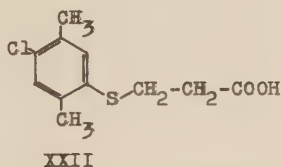
34) A. Junghahn, Ber. dtsch. chem. Ges. 33, 1364 (1900)

sulfid (XXI) in farblosen Säulen aus.



Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol fällt die Verbindung XXI in fast quantitativer Ausbeute (97%) mit einem Schmelzpunkt von 58° an. Die reine Substanz XXI gibt mit konz. Schwefelsäure eine tiefblaue Halochromiereaktion. Diese Lösung wird nach etwa einer Minute zuerst blaugrün, dann tiefgrün, gelbgrün und schließlich gelbbraun. Dies deutet wiederum auf eine stattfindende Reaktion hin.

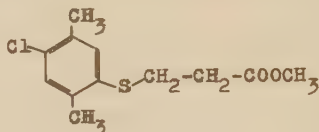
Die Verseifung von XXI mit konz. Salzsäure gibt das erwartete S-[β -Carboxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXII)



vom Schmelzpunkt 101° . Es kristallisiert aus Petroläther in farblosen, büschelförmigen Stäbchen. In Natriumhydrogencarbonatlösung tritt Auflösung unter CO_2 -Entwicklung ein. Die reine Substanz löst sich in konz. Schwefelsäure mit violetter Farbe, die rasch nach Tiefrot umschlägt.

Die Anlagerung von 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol an Acrylsäuremethylester mittels katalytischer Mengen von Piperidin vollzieht sich in der gleichen Weise in ebenfalls beinahe quantitativen Ausbeuten (95%). Auch hier ist zur Durchführung der Reaktion weder ein Lösungsmittel noch anschließendes Erhitzen im Ölbad erforderlich. Das in farblosen Kri-

stallbrocken erhaltene S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIII) vom Schmelzpunkt $41,5^{\circ}$

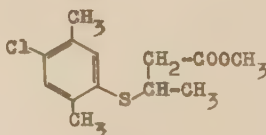


XXIII

zeigt kornblumenblaue Halochromiereaktion, die nach 1-2 Minuten in ein leuchtendes Rot übergeht. Die saure Verseifung gibt die bereits beschriebene Säure XXII in 98-proz. Ausbeute.

Da unsere bisherigen Anlagerungen von Thiosalicylsäurederivaten an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate ausnahmslos am β -C-Atom der α,β -ungesättigten Komponente erfolgten, weiterhin in den bekanntgewordenen Arbeiten über die Addition von Thiophenolderivaten an α,β -ungesättigte Verbindungen im schwach basischen Bereich keine Reaktion am α -C-Atom beobachtet wurde, glauben wir auch hier mit Sicherheit annehmen zu können, daß die entsprechenden Additionen des 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenols ebenfalls am β -C-Atom der α,β -ungesättigten Verbindungen erfolgen.

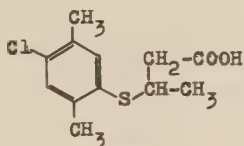
Lagert man 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol an Crotonsäuremethylester mit katalytischen Mengen von Piperidin an, so vollzieht sich die Reaktion erst beim Erwärmen im Ölbad auf 150° unter Rotfärbung. Die an der Ölpumpe bei $120^{\circ}/0,05$ mm übergehende ölige, farblose Flüssigkeit ist das erwartete S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIV)



XXIV

Die Ausbeuten liegen bei 75-77%. Mit konz. Schwefelsäure tritt sofort eine kirschrote Färbung auf.

Die vorgenommene Verseifung der Verbindung XXIV mit konz. Salzsäure verlief in Analogie zum S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VI) ebenfalls langsam und gab auch nach 17stündiger Reaktionsdauer nur geringe Ausbeuten (54% d.Th.) an S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXV)



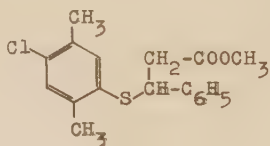
XXV

vom Schmelzpunkt 51,5°. Mit konz. Schwefelsäure erhält man sofort eine intensiv kirschrote Lösung.

Wir versuchten nun durch direkte Anlagerung des 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenols an Crotonsäure zu besseren Ausbeuten zu gelangen. Da ersteres in Wasser praktisch unlöslich ist, schien uns die Aussicht auf Erfolg sehr gering. Die zunächst durchgeführte Anlagerung an eine wäßrige Lösung des Natriumsalzes der Crotonsäure mittels Piperidins gab nach 6stündigem Kochen am Rückfluß Ausbeuten unter 10%. Fast die gesamte eingesetzte Menge des Chlormercaptoxylois konnte durch Wasserdampfdestillation zurückgewonnen werden. Nicht besser verlief die Anlagerung an reine Crotonsäure in Benzol als Lösungsmittel. Es mußte nun ein Lösungsmittel gefunden werden, das sowohl das 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol als auch das Natriumsalz der Crotonsäure gut löst. Ein Gemisch aus Glykol und Wasser im Volumenverhältnis 1:1 erfüllte diese Bedingungen und hat außerdem einen auf die Reaktionsgeschwindigkeit günstig wirkenden, relativ hohen Siedepunkt. Wir erhielten so nach 9stündigem Erhitzen am Rückfluß mit katalytischen Mengen von Piperidin das S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXV) in Ausbeuten von 77%,

nachdem vorher die nichtumgesetzten Ausgangsstoffe durch Wasserdampfdestillation sowie durch gründliches Waschen des in Methylenchlorid aufgenommenen Reaktionsgemisches abgetrennt worden waren. Die Verbindung gibt aus 85-proz. Ameisensäure umkristallisiert farblose Blättchen vom Schmelzpunkt $51,5^{\circ}$. Mit dem Verseifungsprodukt des Esters XXIV ist sie völlig identisch.

Als weiteren β -substituierten, α,β -ungesättigten Carbonsäureester setzten wir den Zimtsäuremethylester ein. Versetzt man ein Gemisch äquimolarer Mengen von 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol und Zimtsäuremethylester mit katalytischen Mengen von Piperidin, so greift die Reaktion beim anschließenden Erhitzen im Ölbad auf 150° durch. Die nichtumgesetzten Ausgangsstoffe werden wiederum mit Wasserdampf entfernt. Das entstandene S-[β -Carbomethoxy- α -phenyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXVI)



XXVI

fällt zuerst als farbloses Öl an, das nach mehrtägigem Stehen an der Luft plötzlich kristallin wird. Aus Methanol fallen farblose Stäbchen vom Schmelzpunkt 48° an. Die Ausbeuten sind hier, im Gegensatz zur entsprechenden Anlagerungsverbindung VII aus Thiosalicylsäuremethylester und Zimtsäuremethylester, mit 94,5% fast quantitativ. Dies steht praktisch im Widerspruch zu der auf Seite 32 versuchten Deutung der geringeren Ausbeuten bei Verbindung VII und VIII. Vergleicht man jedoch die Ausbeuten der Additionsverbindungen des Thiosalicylsäuremethylesters und des Chlormercaptoxylois an α,β -ungesättigte Carbonsäureester, so sind diese im Falle des Chlormercaptoxylois, mit Ausnahme des Crotonsäureesters, durchwegs größer (Übersicht nächste Seite). Da die α,β -unge-

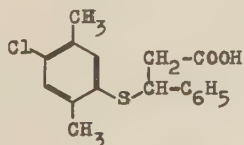
sättigten Komponenten bei beiden Thioäthergruppen die gleichen sind, können die besseren Ausbeuten ihre Ursache nur in einer stärkeren Acidität des Wasserstoffatoms der SH-Gruppe des Chlormercaptoxylols haben. Diese stärkere Acidität des Wasserstoffatoms dürfte somit für eine Kompensation des hemmenden Einflusses der am β -C-Atom stehenden Phenylgruppe verantwortlich sein:

Anlagerung von	an Thiosalicylsäure- methylester			an 4-Chlor-3,6-dimethyl- thiophenol		
	Aus- beute in Pro- zent	Reaktions- dauer und Temperatur		Aus- beute in Pro- zent	Reaktions- dauer und Temperatur	
		Stdn.	Grad		Stdn.	Grad
Acrylsäure- methylester	96	--I)	--I)	95	--I)	--I)
Crotonsäure- methylester	89,5	2	150	77	3	150
Zimtsäure- methylester	78	4	150	94,5	2	150
Maleinsäure- dimethyle- ster	82,5	15 ^{II)}	20	95	--I)	--I)

I) Die Reaktion verlief nach Zugabe des Piperidins rasch und ohne zusätzliches Erhitzen

II) Es wurde in Benzol als Lösungsmittel gearbeitet.

Die Verseifung des S-[β -Carbomethoxy- α -phenyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfids (XXVI) zur Carbonsäure mit konz. Salzsäure verlief auch hier langsam und gab nach 9stündiger Dauer Ausbeuten von 58,5%. Das S-[β -Carboxy- α -phenyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXVII)



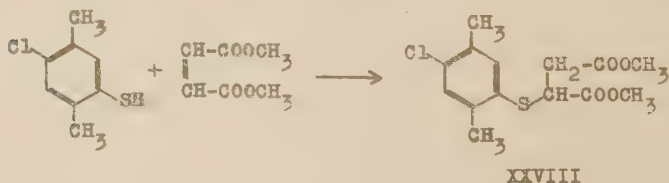
XXVII

schmilzt bei 142° und gibt aus 85-proz. Ameisensäure umkristallisiert farblose Stäbchen.

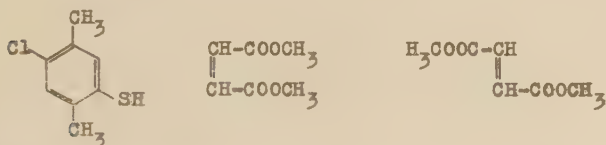
Eine eigenartige Beobachtung machten wir bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nach der Verseifung. Nach dem Erkalten erhielten wir jedesmal eine zähe, ölige Masse. Wir nahmen diese, nach Abdekantieren der Salzsäure, in Methylenchlorid auf und schüttelten mit halbkonz. Sodalösung durch, um die Säure XXVII vom nichtumgesetzten Ester XXVI abzutrennen. Dabei fielen farblose Flocken aus, die sich nach dem Absaugen nicht etwa als unlösliches Natriumsalz der Säure XXVII erwiesen, sondern als die freie Säure selbst. Aus der Methylenchloridschicht konnten wir den unverseiften Ester XXVI quantitativ zurückgewinnen.

In konz. Schwefelsäure lösen sich der Ester XXVI und die Säure XXVII nur mäßig mit schwach gelber Farbe. Über Nacht findet eine Farbvertiefung nach Olivgrün statt. Beim Versetzen der beiden Substanzen XXVI und XXVII mit konz. Schwefelsäure erfolgt eine starke Schwefeldioxydentwicklung, die längere Zeit anhält. Dies deutet auf eine Oxydation hin. Auf sie wird bei den später zu besprechenden Ringschlüssen mit konz. Schwefelsäure näher eingegangen werden.

Die bisher durchgeführten Additionen von 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol an α,β -ungesättigte Carbonsäureester ergaben durchwegs sehr gute Ausbeuten. Wir versuchten deswegen, ob die Anlagerung an Maleinsäuredimethylester auch hier zu einem brauchbaren Ergebnis führt. Vermischt man die beiden Komponenten im molaren Verhältnis und gibt 15 Tropfen Piperidin zu, so tritt die Reaktion sofort unter starker Erwärmung und völliger Verflüssigung des Reaktionsgemisches ein. Nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man das S-[α,β -Dicarbomethoxy-Äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXVIII)

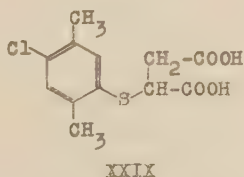


in einer Ausbeute von 95% in Form kurzer, gedrungener Stäbchen. Die gleiche Anlagerung an Fumarsäuredimethylester vollzieht sich erst in benzolischer Lösung nach fünfstündigem Kochen am Rückfluß in 90-proz. Ausbeute. Die geringere Reaktionsfähigkeit des Fumarsäuredimethylesters beruht wohl auf seiner trans-Konfiguration. Während die cis-Form des Maleinsäuredimethylesters mit ihrer den beiden Carbomethoxygruppen gegenüberliegenden Seite des Moleküls eine gute Annäherung an die SH-Gruppe der Thioverbindung zuläßt, ist dies bei der trans-Form teilweise behindert:



Die beiden Additionsverbindungen aus Malein- und Fumarsäuredimethylester sind identisch. Der Schmelzpunkt liegt bei 50,5°. Die reine Substanz XXVIII löst sich in konz. Schwefelsäure völlig farblos und zeigt erst nach mehreren Stunden orangerote Färbung.

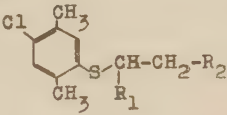
Die Verseifung des Esters XXVIII mit konz. Salzsäure führt nach einer Reaktionsdauer von 20 Stunden in fast quantitativer Ausbeute (98%) zum S-[α,β -Dicarboxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIX)



Aus 85-proz. Ameisensäure erhält man farblose Rauten in Kristalldrüsen, die bei 178° schmelzen. In konz. Schwefelsäure löst sich die Substanz XXIX farblos. Die Lösung wird nach einigen Minuten rosa und über Nacht rot.

Tabelle 4

Übersicht über die Anlagerungsprodukte von 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol an α,β -ungesättigte Carbonsäurederivate.

	α,β -ungesättigtes Carbonsäurederivat		Kristallform und Schmelzpunkt	Ausbeute
$R_1 = H$ $R_2 = CN$	Acrylnitril	S-[β -Cyano-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXI)	farblose Säulen 58°	97%
$R_1 = H$ $R_2 = COOCH_3$	Acrylsäuremethyl-ester	S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIII)	farblose derbe Kristalle 41,5°	95%
$R_1 = CH_3$ $R_2 = COOCH_3$	Crotonsäuremethyl-ester	S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIV)	farbloses Öl; Kp. 120°/0,05 mm	77%
$R_1 = CH_3$ $R_2 = COOH$	Crotonsäure	S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXV)	farblose Blättchen 51,5°	77%
$R_1 = C_6H_5$ $R_2 = COOCH_3$	Zimtsäuremethyl-ester	S-[β -Carbomethoxy- α -phenyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXVI)	farblose Stäbchen 48°	94,5%
$R_1 = COOCH_3$ $R_2 = COOCH_3$	Malein- u. Fumarsäuredimethyl-ester	S-[α,β -Dicarbomethoxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXVIII)	farblose Stäbchen 50,5°	95% 90%

7. Anlagerung von Thiosalicylsäuremethylester an Acetylen- dicarbonsäure-dimethylester

Die Addition von Thiophenolnatrium an Phenylpropionlsäure-äthylester wurde bereits von S.Ruhemann (35) beschrieben. H.Fiesselman und P.Schipprak (1) sowie H.Fiesselman, P. Schipprak und L.Zeitler (36) führten Anlagerungen von Thio-glykolsäureester an die Dreifach-Bindung, nämlich Acetylen-dicarbonsäuredimethylester, Propionlsäureester und Phenylpro-pionlsäureester, mittels katalytischer Mengen von Piperidin oder Natriumalkoholat erstmals durch. Sie erhielten dabei u. a. die doppelten Anlagerungsprodukte von 2 Molekülen Thio-glykolsäureester an 1 Molekül dreifach-ungesättigten Ester.

Wir untersuchten nun die Anlagerung von Thiosalicylsäure-methylester an den leicht zugänglichen Acetylendicarbon-säuredimethylester (37). Sie vollzieht sich wiederum mit äqui-molaren Mengen und katalytischen Mengen von Piperidin als ei-ne Art Michaeladdition (31). Wir mußten hier in Benzol als Lösungs- bzw. Verdünnungsmittel arbeiten, da die Reaktion mit den unverdünnten Ausgangsstoffen bei Zugabe des Piperidin-s zu heftig losgeht. Bereits beim ersten Tropfen Piperidin tritt Erwärmung und Gelbfärbung auf. Nach mehrstündigem Erhitzen der Reaktionslösung am Rückfluß und zweitägigem Stehenlassen scheiden sich beim Abdestillieren des Benzols farblose Kristalle ab. Aus Benzol umkristallisiert fallen sie in Form sechsseitiger Kristalle an. Der Schmelzpunkt liegt bei 165° (FN). Es handelt sich hier um das doppelte Anlagerungsprodukt von Thiosalicylsäuremethylester an Acety-lendicarbonsäuredimethylester. Für diesen aliphatisch-aroma-

FN) Der Mischschmelzpunkt mit Thiosalicylsäure liegt bei 140°

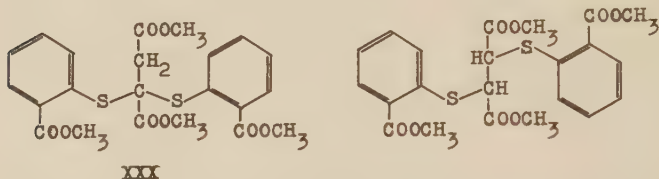
35) S.Ruhemann, Ber.dtsch.chem.Ges. 46, 2188 u. 3384 (1913)

36) H.Fiesselman, P.Schipprak u. L.Zeitler, Chem.Ber. 87, 841 (1954)

37) T.W.Abbott, R.T.Arnold u. R.B.Thompson, Org.Synth. Coll. Vol. II, 10 (1948)

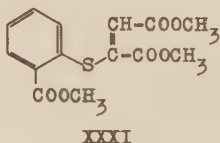
E.H.Huntress, T.E.Lesslie u. J.Bornstein, Org.Synth. 32, 55 (1948)

tischen Tetracarbonsäureester kommen zwei strukturelle Möglichkeiten in Betracht, entweder die Anlagerung der beiden Schwefelreste an das gleiche Kohlenstoffatom oder an zwei verschiedene Kohlenstoffatome



Nachdem H.Fiesselmann und W.Böhm (38) der Beweis gelungen ist, daß die Anlagerung von Thioglykolsäuremethylester an Acetylendicarbonsäuredimethylester mit den beiden Schwefelresten am gleichen Kohlenstoffatom stattfindet, glauben wir dies mit ziemlicher Sicherheit auch in unserem Falle annehmen zu können. Dieser *α,α*-Bis-[*o*-carbomethoxy-phenylmercapto]-bernsteinsäuredimethylester (XXX) gibt mit konz. Schwefelsäure eine farblose Lösung, die über Nacht orangerot wird. Die Ausbeuten betragen 20% bezogen auf den eingesetzten Thiosalicylsäuremethylester und 10% bezogen auf den eingesetzten Acetylendicarbonsäuredimethylester.

Aus dem benzolischen Filtrat erhält man, nach dem völligen Entfernen des Lösungsmittels, an der Ölpumpe ein bei 155°/0,01 mm übergehendes, gelbes Öl, welches der erwartete [*o*-Carbomethoxy-phenylmercapto]-maleinsäuredimethylester (XXXI)



ist. Er fällt in einer Ausbeute von 53% an und gibt mit konz.

38) H.Fiesselmann u. W.Böhm, Chem.Ber. 89,1902 (1956)

Schwefelsäure eine gelbe Lösung, die sich über Nacht rotbraun färbt. Löst man den Ester XXXI in wenig Methanol und gibt etwas Sodalösung und verdünnte Kaliumpermanganatlösung zu, so wird letztere sofort unter Abscheidung von Braunstein entfärbt, wodurch die Kohlenstoffdoppelbindung nachgewiesen ist.

Die mit konz. Salzsäure durchgeführte Verseifung des Esters XXXI ergab farblose Kristalle, die bei 185° zu erweichen begannen und sich bei ungefähr 210° unter Braunfärbung und Gasentwicklung zersetzten. Das gleiche Produkt erhielten wir aus mit Natronlauge neutralisierten, äquimolaren Mengen Thiosalicylsäure und Monokaliumsalz der Acetylendicarbonsäure mittels katalytischer Mengen von Piperidin nach mehrstündigem Kochen am Rückfluß. Die Verbrennungswerte lagen jedoch zu hoch und zwar für C, H zwischen den berechneten Werten für die Säure und das zugehörige Anhydrid. Sämtliche Versuche einer weiteren Reinigung scheiterten. Vermutlich handelt es sich beim vorliegenden Produkt um ein Gemisch der Säure und des Anhydrids. Permanganatlösung wurde entfärbt und mit konz. Schwefelsäure gab die Substanz eine farblose Lösung, die sich über Nacht rotviolett färbte. Weiterhin blieben sämtliche Versuche, das entsprechende Thiochromon durch Ringschluß mit konz. Schwefelsäure, wasserfreier Flußsäure oder Acetylchlorid zu erhalten, bisher ohne Erfolg.

II. Ringschlußreaktionen der Thioäther

Nachdem sich die Darstellung der Thioäther aus Thioisocyclsäurederivaten bzw. 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol und α,β -ungesättigten Carbonsäurederivaten auf den eben beschriebenen Wegen als leicht und mit durchwegs sehr guten Ausbeuten durchführbar erwiesen hat, wandten wir uns einem weiteren Abschnitt zur Erreichung des gesteckten Zieles zu. Wir versuchten durch Ringschlußreaktionen verschiedener Art von den erhaltenen Thioäthern zu den entsprechenden Thiochromanon- und Thioflavanonderivaten zu gelangen. Es wurden folgenden Möglichkeiten des Ringschlusses untersucht:

- a) Esterkondensation nach Dieckmann
- b) Ringschluß mit konz. Schwefelsäure
- c) Ringschluß mit sirupöser Phosphorsäure
- d) Ringschluß mit wasserfreier Flußsäure
- e) Ringschluß mit Acetylchlorid.

Thiochromanone wurden bisher von F.Arndt (15), F.Krollpfeiffer (17, 39) und A.K.Kiang (40) durch Ringschluß von Thioäthern mit konz. Schwefelsäure dargestellt. Die genannten Autoren setzten am Phenylrest unsubstituierte oder in 6-Stellung chlor- und bromsubstituierte Thioäther ein und erhielten so z.B. Thiochromanon-(4) aus β -Phenylmercapto-propionsäure. C.D.Hurd und S.Hayao (41) führten dann den gleichen Ringschluß mit Polyphosphorsäure durch. Sie erwähnten in ihrer Veröffentlichung, daß Polyphosphorsäure bisher nur für isocyclische Ringschlüsse verwendet wurde. F.Krollpfeiffer (17) stellte das 2-Methyl-thiochromanon-(4) durch Destillation der β -(Phenyl-mercapto)-n-buttersäure im Vakuum über Phosphorpentoxyd in 60-proz. Ausbeute dar.

-
- 39) F.Krollpfeiffer u. H.Schultze, Ber.dtsch.chem.Ges. 56, 1822 (1923)
 - 40) A.K.Kiang u. F.G.Mann, J.Chem.Soc.London, 1951, 1909
 - 41) C.D.Hurd u. S.Hayao, J.Amer.chem.Soc. 76, 5065 (1954)

a) Ringschluß nach Dieckmann

Diese erstmals von W.Dieckmann (42) mit Adipin- und Pimelinsäureester durchgeführte innermolekulare Esterkondensation zu cyclischen β -Ketocarbonsäureestern setzt für ihr Gelingen eine zur Carbalkoxygruppe α -ständige CH_2 -Gruppe voraus. Weiterhin muß die eintretende Cyclisierung sterisch möglich sein. Befinden sich an beiden Carbalkoxygruppen in α -Stellung CH_2 -Gruppen, so wird immer diejenige zur Methylen-Gruppe der Esterkondensation, die die höhere CH -Acidität besitzt. Eine Kettenverzweigung vermindert z.B. die CH -Acidität der α - CH_2 -Gruppe um so stärker, je näher sie an dieser steht. Auf die ausführlichen Zusammenfassungen der Dieckmann'schen Kondensation im Houben-Weyl (43), H.Henecke (44) und Organic Reactions (45) sei hier nur hingewiesen.

Von unseren Thioäthern kamen für die Dieckmann'sche Kondensation nur diejenigen Derivate der Thiosalicylsäure in Frage, bei denen die beiden Carboxylgruppen verestert sind. Wir führten die Reaktion zuerst mit dem S-[β -Carbomethoxyäthyl]-thiosalicylsäuremethylester (II) durch und zwar wiederholt mit granuliertem Natrium in trockenem Toluol, mit Natriummethylat in absolutem Äther und mit Natriummethylat in trockenem Benzol. Auch die von H.Fiesselmann und P.Schipprak (46) für die Darstellung von Oxythiophencarbonsäureestern aus den entsprechenden ungesättigten Thioäthern gefundene und mit gutem Erfolg angewandte Ringschlußmethode mit methanolischer Kaliumhydroxydlösung wurde versucht. Es gelang uns jedoch nur beim Umsatz mit Natrium in absolutem Toluol, nach 8-10stündigem Sieden am Rückfluß unter Rühren, aus der Mutterlauge des teilweise zurückgewonnenen Ausgangsproduktes II mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung eine geringe Menge eines orangefarbenen 2,4-Dinitrophenylhydrazons vom Schmelzpunkt 243° zu fas-

42) W.Dieckmann, Liebigs Ann. 317, 27 (bes. 51) (1901);
Ber.dtsch.chem.Ges. 27, 965 (1894)

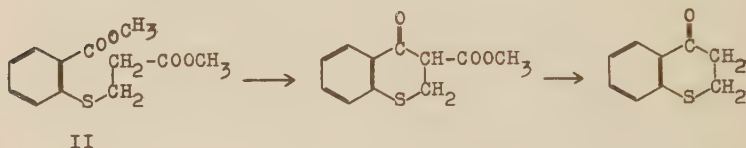
43) Houben-Weyl, Band VIII, S. 574, Stuttgart 1952

44) H.Henecke, Chemie d. β -Dicarbonylverbindungen, S.145(1950)

45) Organic Reactions, Vol. VI. 449 (1951)

46) P.Schipprak, Dissertation, Erlangen (1955)

sen. Dieses erwies sich als das von C.D.Hurd und S.Hayao (41) beschriebene Thiochromanon-(4)-2,4-dinitrophenylhydrazon. Der zu erwartende Thiochromanon-(4)-carbonsäuremethylester-(3)



wird anscheinend bei den gegebenen Reaktionsbedingungen verseift und als β -Ketocarbonsäure anschließend sofort decarboxyliert.

Bei längerer, bis zu 15stündiger Reaktionsdauer konnte beim Umsatz mit Natrium in Toluol zwar kein Ausgangsprodukt mehr zurückgehalten werden, es war aber weder ein Thiochromanon noch ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon desselben zu fassen. Aus der übelriechenden, harzartig zähen Reaktionsmasse konnte in beiden Fällen durch Wasserdampfdestillation ein farbloser Körper gewonnen werden. Dieser kristallisierte aus Methanol in langen Nadeln, schmolz bei 67° , gab kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon und löste sich in konz. Schwefelsäure mit orangefarbener Farbe auf. Der Mischschmelzpunkt mit dem Ausgangsprodukt S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (II) lag bei 48° .

Ungeachtet des eben erwähnten, schlechten Ergebnisses versuchten wir noch den Ringschluß beim S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VI) mit Natrium in trockenem Toluol durchzuführen. Die Aussichten auf Erfolg waren hier noch geringer, da es sich bei dem eingesetzten Ester VI um eine Verbindung handelt, die am benachbarten C-Atom der Methylengruppe eine Kettenverzweigung aufweist, welche die CH-Acidität der CH_2 -Gruppe stark vermindert. Wir gelangten erwartungsgemäß auch zu keinem brauchbaren Ergebnis. Überraschenderweise fiel bei der Wasserdampfdestillation des übelriechenden Reaktionsgemisches die oben beschriebene, bei 67° schmelzende Substanz in beträchtlicher Menge an. Das Auftreten dieser Verbindung bei zwei verschiedenen Ringschluß-

versuchen ließ die Vermutung auftauchen, daß es sich hier um ein ähnliches Spaltprodukt handelt, wie die bei der Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf die Ester II und VI erhaltene S-Methyl-thiosalicylsäure. Tatsächlich konnte an Hand der Verbrennungswerte und der Verseifung mit konz. Salzsäure zur S-Methyl-thiosalicylsäure gezeigt werden, daß es der bereits erwähnte S-Methyl-thiosalicylsäuremethylester war (vgl. S. 23).

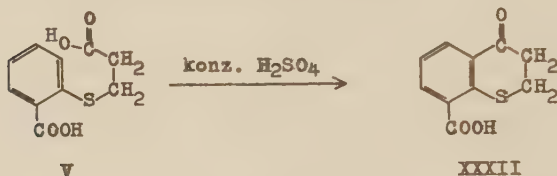
Da die Dieckmann'sche Esterkondensation bei den beiden Estern II und VI zu keinem Erfolg führte, unterließen wir die noch möglichen Versuche mit dem S-[β -Carbomethoxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VII) und dem S-[α , β -Dicarbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (IX). Wir wandten uns einer weiteren Ringschlußmethode zu, auf die unsere Aufmerksamkeit durch die wiederholt beobachteten Farbänderungen bei längerem Stehenlassen der Thioäther in konz. Schwefelsäure besonders gelenkt wurde.

b) Ringschlüsse mit konz. Schwefelsäure x)

Wie einleitend erwähnt wurde, erhielten F. Arndt und F. Krollpfeiffer (15, 17, 39) mit konz. Schwefelsäure aus Thioäthern, die eine an der aliphatischen Seitenkette endständige Carboxylgruppe hatten, durch Wasserabspaltung verschiedene Thiochromanone. Die Ringschlüsse verliefen dabei durchwegs mit Ausbeuten zwischen 60 und 70%. Wir untersuchten nun das Verhalten unserer Thioäther gegen konz. Schwefelsäure in Anlehnung an die von den beiden genannten Autoren ausgearbeiteten Verfahren. Dabei stellte sich heraus, daß nicht nur die Thioäther mit der für diesen Ringschluß erforderlichen endständigen Carboxylgruppe an der aliphatischen Seitenkette, sondern auch einige ihrer Ester dem Ringschluß zugänglich sind.

x) Eine Übersicht über die erhaltenen Verbindungen befindet sich auf Seite 67 (Tabelle 5 und 6).

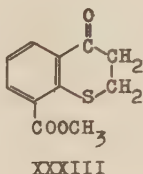
Löst man bei Raumtemperatur S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V) in der fünffachen Gewichtsmenge konz. Schwefelsäure, so färbt sich die anfangs gelbe Lösung beim Stehen über Nacht orangerot. Nach dem Aufarbeiten erhält man das 8-Carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXII)



in Form farbloser, langer Stäbchen, die sich sublimieren lassen und bei 224° schmelzen. Die Ausbeuten schwanken zwischen 41 und 45%. Löst man die Ausgangssubstanz V jedoch in der gleichen Menge konz. Schwefelsäure und läßt 25-30 Minuten im $50-60^\circ$ heißen Wasserbad unter öfterem Umschwenken stehen, so erhöhen sich die Ausbeuten, die bei dieser Variation auffällig stark von kleinen Zeit- und Temperaturänderungen beeinflusst werden, auf 63-72%. So erhält man z.B. beim Stehenlassen im 50° heißen Wasserbad nach 25 Minuten etwa 63-65% des Ringschlußproduktes XXXII, während sich der Rest als nicht-umgesetzte Ausgangssubstanz V zurückgewinnen läßt. Arbeitet man jedoch im 60° heißen Wasserbad, so erhält man nach 30 Minuten Ausbeuten von rund 70%, während der Rest nicht mehr als Ausgangsprodukt, sondern als braunrote, harzige Masse erhalten wird. Es ist anzunehmen, daß bei der Bildung des braunroten Harzes neben einer Sulfonierung im aromatischen Ring auch noch eine oxydative Zersetzung stattfindet, da immer ein deutlicher Geruch nach Schwefeldioxyd wahrzunehmen ist. Das 8-Carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXII) läßt sich durch Extraktion mit heißem Benzol im Soxhlet abtrennen. Sowohl die Ausgangssubstanz V als auch das braunrote Harz gehen dabei nicht in Lösung. In konz. Schwefelsäure löst sich XXXII mit orangeroter Farbe. In Natronlauge und Natriumhydrogencarbonatlösung ist die Substanz als Carbonsäure gut löslich. In Methanol gelöst und mit etwas Soda versetzt entfärbt sie Permangan-

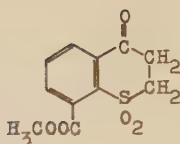
natl6sung nicht. Mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin erh6lt man ein orangefarbenes 2,4-Dinitrophenylhydrazon, das sich bei 279° zersetzt. L6st man die Substanz XXXII in Methanol und gibt etwas methanolische Eisen-III-chloridl6sung zu, so tritt keine Farb6nderung ein, die auf eine Enolform hindeuten w6rde. Man mu0 hier also ein Vorherrschen der Ketoform annehmen. C.D.Hurd und S.Hayao (41) weisen darauf hin, da0 F.G.Bordwell und H.M.Anderson (47) zeigen konnten, da0 der Schwefel von p-substituierten Thiophenolen weniger Resonanz mit dem Kern besitzt als der Sauerstoff in den analogen Phenolen, und nehmen nun an, da0 die Keto-enol-Tautomerie bei den Thiochromanonen, wegen der schw6cheren Resonanz des Schwefels mit dem Kern, wesentlich geringer ist als bei den Chromanonen. Dies stimmt mit unseren Beobachtungen v6llig 6berein. Wir konnten bei keinem unserer Thiochromanonderivate mit methanolischer Eisen-III-chloridl6sung eine Enolform nachweisen.

Durch Veresterung des 8-Carboxy-1-thiochromanons-(4) (XXXII) in mit Chlorwasserstoffgas ges6ttigtem Methanol erh6lt man das 8-Carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (XXXIII)



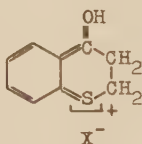
in 81-proz. Ausbeute vom Schmelzpunkt 68°. Es besitzt, von den Reaktionen der freien Carboxylgruppe abgesehen, die gleichen Eigenschaften wie die freie S6ure XXXII. Sein orangefarbenes 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt bei 210°. Das in Eisessig mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd in 71-proz. Ausbeute dargestellte Sulfon des 8-Carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (XXXIV)

47) F.G.Bordwell u. H.M.Anderson, J.Amer.chem.Soc. 75, 6019 (1953)



XXXIV

schmilzt bei 126°. Die farblosen, gedrunghenen Stäbchen lösen sich in konz. Schwefelsäure gut auf, zeigen aber keinerlei Halochromie mehr. F. Arndt und J. Pusch (48) konnten nachweisen, daß die Thiochromanone direkt farbige Salze bilden. So gab 6-Methyl-thiochromanone ein orangerotes, kristallines Perchlorat, über das sogar die Reinigung des 6-Methyl-thiochromanons durchgeführt wurde. Aus der Bildung farbiger Salze und dem Fehlen der Halochromie bei den Sulfonen zogen die genannten Autoren den Schluß, daß es sich bei den Thiochromanonen um Sulfoniumsalze folgender Form handelt:



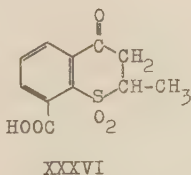
Das Ausbleiben der Halochromie bei den Sulfonen beruht also darauf, daß die beiden einsamen Elektronenpaare des Schwefels durch die beiden Sauerstoffatome koordinativ gebunden werden und somit für die Sulfoniumsalzbildung nicht mehr zur Verfügung stehen.

Genauso wie die S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V) läßt sich die S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVIII) mit der fünffachen Gewichtsmenge konz. Schwefelsäure in das 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanone-4 (XXXV) überführen:

48) F. Arndt u. J. Pusch, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 1648 (1925)



Die Ausbeuten liegen hier wesentlich höher als beim niedrigeren Homologen XXXII und sind wiederum von der Art der Bedingungen abhängig. Beim Stehenlassen über Nacht in der Kälte erhält man 75%, beim Erwärmen im 50-60° heißen Wasserbad zirka 25-30 Minuten lang bis zu 93,5% der Substanz XXXV. Das Abtrennen vom Ausgangsprodukt bzw. vom gebildeten Harz erfolgt hier vorteilhafter durch Extraktion mit Methylenchlorid. Für die wesentlich besseren Ausbeuten im Vergleich zum 8-Carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXII) kann zwangsläufig nur der Einfluß der CH₃-Gruppe in 2-Stellung verantwortlich sein. Die Verbindung XXXV schmilzt bei 205,5° und zeigt die gleichen Reaktionen wie XXXII, nämlich orangerote Halochromie, Löslichkeit in Natronlauge und Natriumhydrogencarbonatlösung, keine Enolreaktion mit Eisen-III-chlorid und keine Entfärbung von Permanganat. Sie läßt sich sublimieren und gibt ein orangerotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon vom Schmelzpunkt 267°. In Eisessig erhält man mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd in 86,5-proz. Ausbeute das Sulfon des 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanons-(4) (XXXVI)

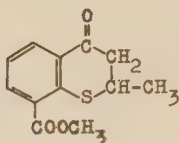


Die farblosen, rechteckigen Blättchen schmelzen bei 232° und lösen sich in konz. Schwefelsäure gut auf, zeigen aber wiederum keine Halochromie mehr.

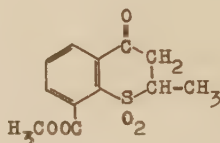
Das 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXV) erhielten wir noch auf eine etwas überraschende Art. Bei Versuchen,

den durch Anlagerung von Thiosalicylsäuremethylester an Crotonsäuremethylester erhaltenen S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VI) partiell mit konz. Schwefelsäure durch 48stündiges Stehenlassen bei Raumtemperatur zum Halbester der S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVII) (s.S. 25) zu verseifen, erhielten wir zusätzlich in geringer Ausbeute (11%) ein farbloses Produkt vom Schmelzpunkt 205° , das mit dem oben erhaltenen Thiochromanon XXXV identisch war. Die Bildung von XXXV läßt sich nur so erklären, daß der Halbester XVII zum Teil vollständig zur Dicarbonsäure XVIII verseift und durch konz. Schwefelsäure ins Thiochromanon XXXV übergeführt wurde.

Vom 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXV) stellten wir auch den Methylester dar, da wir diesen für die später angeführte Konstitutionsaufklärung benötigten. Das 2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (XXXVII)



XXXVII



XXXVIII

erhält man durch Sättigen einer siedenden, methanolischen Lösung der Säure XXXV mit Chlorwasserstoffgas am Rückfluß in 89-proz. Ausbeute. Es schmilzt bei 67° und zeigt orangerote Halochromie. Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon gibt aus Butylacetat orangegelbe Stäbchen vom Schmelzpunkt 227° . In Eisessig bekommt man mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd das Sulfon XXXVIII in 89,5-proz. Ausbeute, das bei 163° schmilzt und sich in konz. Schwefelsäure farblos löst. Dieses gibt ebenfalls ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon von goldgelber Farbe mit einem Schmelzpunkt von 220° .

Der Versuch, die S-[α , β -Dicarboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XX) mit konz. Schwefelsäure ringzuschließen, führte trotz verschiedener Durchführungsarten zu keinem Ergebnis. Die

schwefelsauere Lösung der Substanz XI verfärbte sich wohl von Gelb nach Braun, es konnte jedoch immer nur Ausgangsprodukt oder eine harzige, schwarzbraune Masse erhalten werden. Es wäre denkbar, daß die beiden benachbarten, aliphatischen Carboxylgruppen mit der konz. Schwefelsäure unter Wasserabspaltung ein cyclisches Säureanhydrid - in diesem Falle ein substituiertes Bernsteinsäureanhydrid - bilden und einen Ringschluß unmöglich machen.

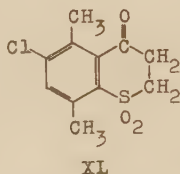
Aus der Reihe unserer Thioäther, die sich vom 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol ableiten, sollten praktisch nur die Verbindungen XXII, XXV, XXVII und XXIX mit ihren an der aliphatischen Seitenkette endständigen, freien Carboxylgruppen für diese Ringschlußmethode zur Darstellung von Thiochromanonen in Frage kommen. Es zeigte sich aber gerade hier, daß nicht nur die freien Säuren, sondern auch die Ester und Nitrile in oft guten Ausbeuten das gleiche Ringschlußprodukt ergaben. Auf diese Reaktionen wurden wir wiederum durch die in konz. Schwefelsäure nach einiger Zeit auftretenden Farbänderungen dieser Verbindungen aufmerksam gemacht.

Beim Lösen des S-[β -Carboxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfids (XXII) in der fünffachen Gewichtsmenge konz. Schwefelsäure schlägt die anfangs violette Farbe nach kurzer Zeit in ein tiefes Rot um, das sich beim Stehen über Nacht nicht mehr ändert. Das 5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XXXIX)



fällt nach dem Aufarbeiten in Form farbloser Stäbchen vom Schmelzpunkt 68° an. Die Ausbeuten zeigten bei langer Einwirkung der konz. Schwefelsäure in der Kälte mit 82% und bei kurzer Einwirkung in der Wärme mit 89% keinen großen Unter-

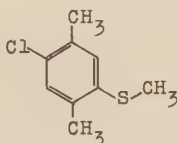
schied. Die Substanz XXXIX löst sich in konz. Schwefelsäure mit tiefroter Farbe, ist wasserdampf­flüchtig und läßt sich im Vakuum sublimieren. Mit Eisen-III-chlorid- und Permanganatlösung tritt keine Reaktion auf. 2,4-Dinitrophenylhydrazin gibt ein bei 231° schmelzendes, orangefarbenes 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Das Sulfon des 5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromanons-(4) (XL)



erhält man nach kurzem Erhitzen mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd in Eisessig in 96,5-proz. Ausbeute. Aus Methanol umkristallisiert bildet es farblose Stäbchen, die bei 125° schmelzen, sublimierbar sind und sich in konz. Schwefelsäure erwartungsgemäß farblos lösen.

Da nicht nur der Thioäther XXII mit der endständigen aliphatischen Carboxylgruppe, sondern auch das entsprechende Nitril XXI und der Methylester XXIII beim Lösen in konz. Schwefelsäure die bereits erwähnten auffälligen Farbänderungen zeigten, vermuteten wir hier den Ablauf der gleichen Ringschlußreaktion nach vorangegangener Verseifung. Wir führten daher mit beiden Substanzen die gleichen Ringschlußversuche durch und erhielten tatsächlich jedes Mal das Thiochromanon-derivat XXXIX in schwankenden Ausbeuten zwischen 40 und 70%. Bei beiden Umsetzungen konnten wir jeweils aus dem mit Natronlauge fast neutralisierten Filtrat noch ein weiteres farbloses, kristallines Produkt isolieren. Das beim Nitrilansatz in sehr geringer Menge anfallende Nebenprodukt zeigt einen Schmelzpunkt von 144° und tiefblaue Halochromie. Es wurde nicht weiter untersucht. Das Nebenprodukt des Methylesteransatzes schmilzt bei 36° , ist im Vakuum gut sublimierbar und zeigt blauviolette Halochromie, die nach einiger Zeit langsam verblaßt. Die letztere Substanz besitzt weiterhin

einen naphthalinartigen Geruch, ist gut wasserdampflich, enthält Chlor und Schwefel, gibt kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon, keine Eisen-III-chloridreaktion und entfärbt Permanganatlösung nicht. Da uns die gleiche Substanz beim analogen Ringschluß mit sirupöser Phosphorsäure und auffallenderweise auch beim Ringschluß des S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfids (XXIV) anfiel, ließen wir eine genaue Bestimmung aller enthaltenen Elemente durchführen. Die gefundenen, prozentualen Werte für C, H, Cl und S (C: 58,21%, H: 6,06%, Cl: 18,92%, S: 17,26%) geben die Summe von 100,45% und zeigen, daß in der Verbindung kein Sauerstoff mehr vorhanden ist. Die auf diese Werte passende Bruttoformel wäre $C_9H_{11}ClS$. Die gleiche Bruttoformel weist das Methyl-[4-Chlor-3,6-dimethylphenyl]-sulfid (XLI)

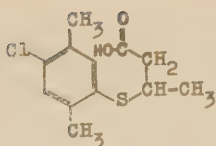


XLI

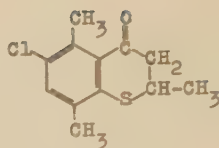
auf. Die berechneten Werte für C, H, Cl und S (57,89%, 5,94%, 18,99% und 17,19%) stimmen mit den gefundenen gut überein. Durch Methylierung des 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenols mit Dimethylsulfat in verdünnter Natronlauge erhält man die gleiche Substanz XLI. Somit ist die Konstitution dieses Nebenproduktes eindeutig geklärt. Es liegt hier eine völlige Analogie zu den Thioäthern vor, die Thiosalicylsäureester als SH-Komponente enthalten. Auch dort wurde die Thioätherspaltung (FN) und anschließende S-Methylierung beobachtet (S.23).

Der Ringschluß des S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfids (XXV) zum 2,5,8-Trimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XLII)

FN) Diese wurde bei den aus der SH-Komponente und Zimtsäure gebildeten Thioäthern durch Einwirkung von konz. Schwefelsäure immer beobachtet (s.S. 61).



XXIV



XXII

vollzieht sich ebenfalls mit guten Ausbeuten von 81%. Aus Methanol umkristallisiert schmelzen die farblosen, gedrunge-
nen Stäbchen bei 69° und lösen sich in konz. Schwefelsäure
mit kirschroter Farbe. Das orangerote 2,4-Dinitrophenylhy-
drazon hat einen Schmelzpunkt von 217°.

Aus dem S-[β-Carbomethoxy-4-methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-
dimethylphenyl-sulfid (XXIV) läßt sich das Thiochromanon XXII
gleichfalls mit schwankenden Ausbeuten von 35 bis 45% gewin-
nen. Aus dem schwefelsauren Filtrat scheidet sich bei annä-
hernder Neutralisation mit Natronlauge das bereits oben be-
schriebene Methyl-[4-Chlor-3,6-dimethylphenyl]-sulfid (XII)
ab.

Das S-[α,β-Dicarboxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-
sulfid (XXIX) verhält sich gegen konz. Schwefelsäure genauso
wie das entsprechende Thiosalicylsäurederivat XX. Es konnte
auch hier kein Ringschlußprodukt erhalten werden.

Nachdem wir durch die Ringschlußmethode mit konz. Schwe-
felsäure von unseren Thioäthern ziemlich leicht und in guten
Ausbeuten zu den entsprechenden Thiochromanonen gelangen
konnten, versuchten wir für die Darstellung von Thioflavano-
nen den gleichen Weg. Wir ließen konz. Schwefelsäure bei
Raumtemperatur auf S-[β-Carboxy-α-phenyl-äthyl]-thiosalicyl-
säure (XIX) und S-[β-Carboxy-α-phenyl-äthyl]-4-chlor-3,6-di-
methylphenyl-sulfid (XXVII) einwirken. In beiden Fällen lö-
ste sich die eingesetzte Substanz nur zum Teil in der konz.
Schwefelsäure mit gelber Farbe. Dabei trat eine beträchtli-
che Schwefeldioxydentwicklung auf, die einige Stunden an-
hielt. Über Nacht vertieften sich die Farben nach Braunoran-
ge bzw. Olivgrün. Nach dem Aufarbeiten erhielten wir nicht

die erwarteten Thioflavanone, sondern in fast quantitativen Ausbeuten die Disulfide der Thiosalicylsäure (Schmelzpunkt 289⁰) und des 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenols (Schmelzpunkt 102⁰) neben etwas Zimtsäure. Es ist also in beiden Fällen eine vollständige Spaltung der Thioäther in die Ausgangsprodukte eingetreten. Die intermediär gebildeten Sulfide werden vermutlich durch die konz. Schwefelsäure zu den Disulfiden oxydiert. Dies dürfte der Grund für die auftretende Schwefeldioxydentwicklung sein. Das Zustandekommen der Spaltungsreaktion ist wohl auf den Einfluß der Phenylgruppe in 2-Stellung zurückzuführen, denn bei allen anderen eingesetzten Thioäthern, mit einer an der aliphatischen Seitenkette endständigen Carboxylgruppe, wurde eine derartige Spaltung bisher nicht beobachtet.

c) Ringschlüsse mit sirupöser Phosphorsäure

Der Ringschluß mit sirupöser Phosphorsäure unterscheidet sich im Prinzip nicht von dem mit konz. Schwefelsäure. Er hat lediglich die Vorteile, daß keine Sulfonierung eintreten kann und die oxydierende Wirkung bei der Phosphorsäure fehlt. Die sirupöse Phosphorsäure, in der angelsächsischen Literatur auch als Polyphosphorsäure bezeichnet, wurde nach einer Vorschrift von R.C.Gilmore jr. und W.J.Horton (49) aus Phosphor-pentoxyd und 88-proz. Phosphorsäure hergestellt. In diese trugen wir dann S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V) ein und ließen das Reaktionsgemisch unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 2 Stunden im siedenden Wasserbad. Dabei trat vollständige Lösung und tiefe Rotfärbung ein. Nach dem üblichen Aufarbeiten erhielten wir das 8-Carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXII) in 51,5-proz. Ausbeute. Der Rest war nicht-umgesetztes Ausgangsprodukt. Die Ausbeuten lagen also wesentlich niedriger als beim Ringschluß mit konz. Schwefelsäure. Da wir unsere Hoffnungen auf bessere Ausbeuten nicht erfüllt

49) R.C.Gilmore jr. u. W.J.Horton, J.Amer.chem.Soc. 73, 1411 (1951)

sahen und diese Ringschlußmethode außerdem apparativ sowie materialmäßig einen größeren Aufwand erfordert, unterließen wir weitere Versuche auf diesem Gebiet. Wir setzten lediglich noch einen Ester ein, nämlich das S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIII), und erhielt-ten dabei auch das 5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XXXIX) in einer Ausbeute von 41%. Aus dem mit Natronlauge fast neutralisierten Filtrat fiel, wie beim gleichen Ansatz mit konz. Schwefelsäure, Methyl-[4-Chlor-3,6-dimethylphenyl]-sulfid (XLI) an (vgl. S. 60).

d) Ringschlüsse mit wasserfreier Flußsäure

Die wasserfreie Flußsäure hat in letzter Zeit eine immer vielseitigere Anwendung in der organischen Chemie gefunden. Nicht zuletzt wurden mit ihr eine beachtliche Zahl von Ringschlüssen verschiedener Art durchgeführt. Es sei hier nur auf die Zusammenfassung von K.Wiechert (50) über die Verwendung von Flußsäure für organisch-chemische Reaktionen hingewiesen. Bisher ist uns jedoch kein Ringschluß von Thioäthern zu Thiochromanonen auf diese Art zur Kenntnis gelangt. Es war daher sehr interessant, das Verhalten unserer Thioäther gegen wasserfreie Flußsäure zu untersuchen. Diese Ringschlußmethode unterscheidet sich in ihrem Verlauf nicht von den beiden vorherigen. Der Vorteil liegt wiederum darin, daß sich die zum Ringschluß führende Wasserabspaltung hier ohne die Gefahr einer eintretenden Sulfonierung oder Oxydation vollzieht. Nach Beendigung der Reaktion kann die wasserfreie Flußsäure außerdem durch langsames Erwärmen vollständig entfernt werden. Wir führten unsere Versuche mit technischer, wasserfreier Flußsäure in Polyäthylengefäßen durch. Die Thioäther wurden dabei in der 5-10fachen Menge Flußsäure gelöst und längere Zeit in der Kälte stehen gelassen. Anschließend wurde die Flußsäure entweder abgedampft oder die Reaktionslösung in zerstoßenes Eis gegossen.

50) K.Wiechert, Angew. Chemie, 56, 333 (1943)

Wir setzten zuerst S-[β -Carboxy-Äthyl]-thiosalicylsäure (V) ein. Löst man diese in der fünffachen Menge wasserfreier Flußsäure und arbeitet die orangerote Lösung nach 24stündigem Stehen auf, so erhält man das 8-Carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXII) in 92-proz. Ausbeute.

Nahezu das gleiche Ergebnis liefert die S-[β -Carboxy- α -methyl-Äthyl]-thiosalicylsäure (XVIII) mit der zehnfachen Menge Flußsäure nach 24stündiger Einwirkung. Die Ausbeuten an 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXV) liegen mit 84,5% etwas tiefer. Läßt man bei beiden Säuren V und XVIII die Flußsäure noch länger einwirken, so verschlechtern sich die Ausbeuten und es bilden sich wesentlich höher schmelzende Produkte, die nicht weiter untersucht wurden.

Überraschenderweise ist mit wasserfreier Flußsäure auch der Ringschluß der S-[α,β -Dicarboxy-Äthyl]-thiosalicylsäure (XX) durchführbar. Man erhält das 2,8-Dicarboxy-1-thiochromanon-(4) (XLIII)



nach 3tägigem Stehen. Die Ausbeuten sind allerdings mit 30% gering. Die Verbindung XLIII gibt aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert farblose, winzige Stäbchen, die bei 203° schmelzen. Mit konz. Schwefelsäure entsteht sofort eine tiefgelbe Lösung. Das orangefarbene 2,4-Dinitrophenylhydrazon hat einen Schmelzpunkt von 248° unter Zersetzung.

Auch die Thioäther des 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenols ließen sich mit Flußsäure sehr gut in die Thiochromanone überführen. So gibt S-[β -Carboxy-Äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXII) mit der fünffachen Menge Flußsäure nach 24 Stunden fast quantitativ in 97-proz. Ausbeute das 5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XXXIX).

Ebenso läßt sich aus S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXV) bei gleichen Bedingungen das 2,5,8-Trimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XLII) in 93,5-proz. Ausbeute erhalten.

In dieser Thioätherreihe gelingt der Ringschluß des S-[α , β -Dicarboxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfids (XXIX) ebenfalls mit der 10fachen Menge wasserfreier Flußsäure nach 30 Stunden. Man erhält das 2-Carboxy-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XLIV)



in Ausbeuten von 89%. Es fällt aus Ameisensäure in Form farbloser Blättchen vom Schmelzpunkt 192° an, ist im Vakuum sublimierbar und löst sich in konz. Schwefelsäure mit hellroter Farbe auf. Das orangegelbe 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt bei 211°.

Die guten Erfolge bei der Thiochromanonherstellung durch Ringschlüsse mit wasserfreier Flußsäure ließen sich bei der analog versuchten Thioflavanherstellung nicht wiederholen. Genau wie mit konz. Schwefelsäure traten hier beim Ansatz der S-[β -Carboxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XIX) und des S-[β -Carboxy- α -phenyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfids (XXVII) schmierige Massen mit intensivem Geruch nach Zimtsäure auf, in denen kein Thioflavanon zu finden war. Es dürfte auch hier die früher schon erwähnte (S. 61) Thioätherspaltung eingetreten sein.

Zusammenfassend können wir feststellen, daß in unserem Fall der Ringschluß mit wasserfreier Flußsäure trotz der nicht ganz gefahrlosen Handhabung die erfolgreichste Methode darstellt.

e) Ringschlüsse mit Acetylchlorid

Nach einer Mitteilung von E. Gottesmann (51) lassen sich Säuren, die ungesättigte aliphatische Ketten enthalten, mit Acetylchlorid in kurzer Zeit mit 100% Ausbeute zu Ringen kondensieren, während gesättigte aliphatische Ketten nur 25% Ausbeute liefern, so z.B. die Überführung von β -Phenoxyacrylsäure in Chromon und von β -Phenoxypropionsäure in Chromanon. Da es uns interessierte, ob auch diese Ringschlußmethode auf unsere Thioäther übertragbar ist, führten wir eine Reaktion mit der S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V) durch und erhielten das 8-Carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXII) in geringer Ausbeute. Gleichzeitig konnten wir eine weitere farblose, kristalline Verbindung in wesentlich besserer Ausbeute isolieren, die sich als chlorhaltig erwies und bei rund 350° ohne zu schmelzen verkohlte. Mit konz. Schwefelsäure gab diese eine orangefarbene Lösung. Beim Kochen in Pyridin trat keine Veränderung ein. Dadurch ist erwiesen, daß es sich nicht um ein in 3-Stellung chloriertes Thiochromanon handeln kann. Ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon konnte ebenfalls nicht erhalten werden.

Auch das S-[β -Carboxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenylsulfid (XXII) unterzogen wir einem Ringschlußversuch mit Acetylchlorid. Hierbei konnten wir überhaupt kein Thiochromanon isolieren.

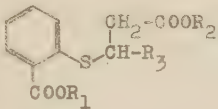
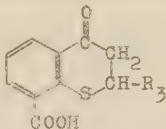
f) Übersicht über die durchgeführten Ringschlüsse

Wegen der getrennten Behandlung der verschiedenen Ringschlußarten unserer Thioäther zu Thiochromanon, sei abschließend eine zusammenfassende Übersicht gegeben, die gleichzeitig eine gute Vergleichsmöglichkeit der einzelnen Methoden gibt.

51) E. Gottesmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 1168 (1933)

Tabelle

Übersicht über die aus Thiosalicyl

	Thioäther		Thi
			Kristallform, Schmelzpunkt
$R_1 = H$ $R_2 = H$ $R_3 = H$	S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V)	8-Carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXII)	farblos, Stäbe, 22°
$R_1 = H$ $R_2 = H$ $R_3 = CH_3$	S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVIII)	2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXV)	farblos, Stäbe, 20°
$R_1 = CH_3$ $R_2 = CH_3$ $R_3 = CH_3$	S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VI)		
$R_1 = H$ $R_2 = H$ $R_3 = COOH$	S-[α, β -Dicarboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XX)	2,8-Dicarboxy-1-thiochromanon-(4) (XLIII)	farblos, Stäbe, 20°

k = bei Raumtemperatur

w = bei 50-60°

— = nicht durchgeführt

-- = keine Umsetzung

dimethylphenyl-sulfid erhaltenen Thiochromanone.

Thiochromanone					
Kristall- form und Schmelz- punkt	Ausbeuten in Prozent			Sulfone Kristall- form Schmp. Ausbeute	2,4-Dinitro- phenylhydra- zone Kristallform Schmelzpunkt Ausbeute
	konz. H_2SO_4	sirup. H_3PO_4	H F		
farblose Stäbchen 58°	k 82 w 89	—	97	farblose Stäbchen 125° 96,5%	orangefarb. Rauten 231° 96%
	k 40-70	41	—		
	k 40-70	—	—		
farblose Stäbchen 69°	w 81	—	93,5	—	orangerote Blättchen 217° 86%
	w 35-45	—	—		
farblose Blättchen 192°	---	—	89	—	orange gelbe Blättchen 211° 80%

III. Die Darstellung der Thiochromone aus den Thiochromanonen

Als Abschluß unserer Untersuchungen wollten wir noch versuchen, die erhaltenen, verschiedenartig substituierten Thiochromanone auf eine einfache Weise und in guten Ausbeuten in die entsprechenden Thiochromone überzuführen. Nach einer Mitteilung von F.Arndt (15) lassen sich die nichtsubstituierten Thiochromone leicht über die Monobromderivate der Thiochromanone durch Bromwasserstoffabspaltung gewinnen. Nachdem die von uns zuerst versuchten Dehydrierungen der Thiochromanone mit elementarem Schwefel fehlschlagen, mußten wir auch den Weg über die Monobromverbindungen einschlagen und diese dann durch Bromwasserstoffabspaltung mittels Pyridins in die Thiochromone überführen.

1. Die Darstellung der 3-Brom-1-thiochromanon-(4)-derivate ^{x)}

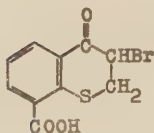
Sie wurde durchwegs in Eisessig mit molaren Mengen Brom durchgeführt. Nach F.Arndt (52) handelt es sich bei der Einwirkung von Brom auf Thiochromanone primär um eine Addition des Broms unter Bildung von gelb- bis rotgefärbten Niederschlägen, bei denen es sich vielleicht um das Dibromid der Enolform handeln könnte. Wir beobachteten diese farbigen Niederschläge bei unseren Bromierungen auch wiederholt. Sie treten kurz nach der Bromzugabe auf und verschwinden dann plötzlich unter Entfärbung und Bromwasserstoffabspaltung.

Löst man 8-Carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXII) in Eisessig und gibt die äquimolare Menge Brom in etwas Eisessig zu, so tritt ein orangeroter Niederschlag auf, der sich nach vor-

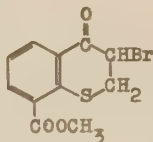
x) Eine Übersicht über die erhaltenen Verbindungen befindet sich auf Seite 82 (Tabelle 7 u. 8).

52) F.Arndt, Ber.dtsch.chem.Ges. 58, 1612 (1925)

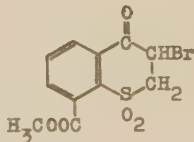
sichtigem Erwärmen im Wasserbad auf 50-60° plötzlich unter Aufhellung und kräftiger Bromwasserstoffentwicklung löst. Beim Abkühlen fällt dann das 3-Brom-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XLV)



XLV



XLVI



XLVII

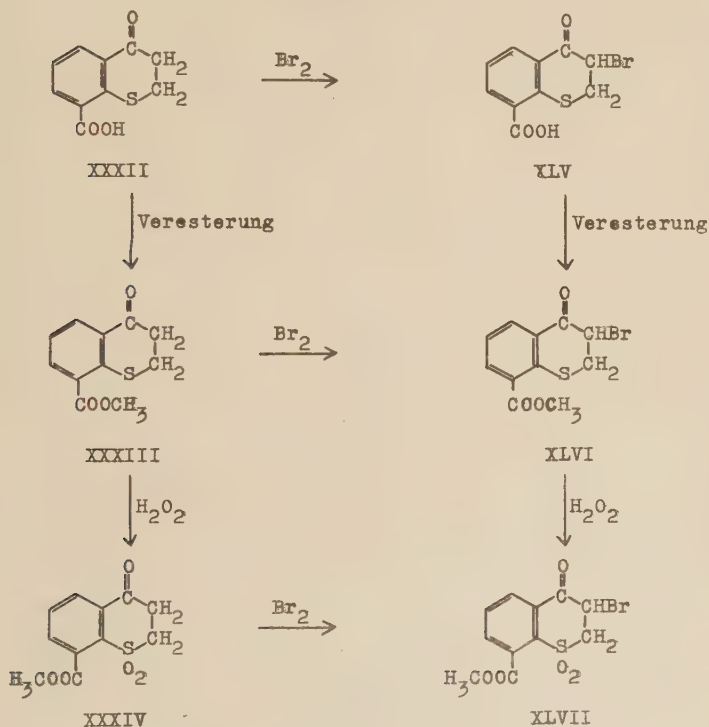
in 81-proz. Ausbeute an. Die farblosen Stäbchen besitzen keinen Schmelzpunkt, sondern färben sich ab 200° infolge Zersetzung langsam schwarz. Mit konz. Schwefelsäure entsteht eine bleibende, rotorangefarbene Lösung.

Sättigt man eine siedende methanolische Lösung der Substanz XLV mit Chlorwasserstoffgas, so erhält man das 3-Brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (XLVI) in 68-proz. Ausbeute in Form farbloser Stäbchen vom Schmelzpunkt 129°. In konz. Schwefelsäure löst es sich orangefarben. Sein Sulfon XLVII schmilzt bei 160°; es läßt sich aus dem Ester XLVI durch Oxydation mit Wasserstoffperoxyd in Eisessig mit 72% und durch Bromierung des Sulfons des 8-Carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (XXXIV) mit 84% Ausbeute erhalten. Auf der Haut rufen die Säure XLV und der Ester XLVI, wie auch alle folgenden Verbindungen dieser Art, das für α -Halogenketone typische Brennen hervor.

Der Ester XLVI wurde noch auf einem weiteren Weg erhalten, nämlich durch Bromierung des 8-Carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (XXXIII). Sie verläuft wie bei der Säure XXXII. Die Ausbeuten liegen bei 86%. Diese Darstellung des bromierten Esters XLVI, ausgehend vom 8-Carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXII) entweder durch Bromierung desselben und anschließende Veresterung oder durch vorherige Veresterung der Säure XXXII und nachfolgende Bromierung des Esters XXXIII (Schema 3), beweist wohl die Konstitution der beteiligten Verbindungen

als 1-Thiochromanon-(4)-derivate, macht aber keinerlei Aussagen über die Stellung des Broms. Das durch diese Bromverbindungen verursachte Brennen auf der Haut deutet zwar ziemlich sicher auf α -Bromketone hin, es erscheint aber trotzdem angebracht, hierfür einen exakten Nachweis zu bringen. Dies gelingt mit Hilfe der Sulfone folgendermaßen:

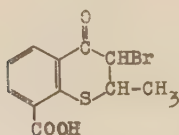
Schema 3



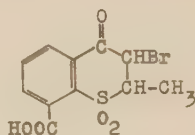
Der Ester XXXIII wird mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd in Eisessig leicht zum Sulfon XXXIV oxydiert (s.S. 54). Außerdem läßt er sich gut zu XLVI bromieren. Das Sulfon XXXIV ergibt

durch Bromierung in Eisessig die gleiche Substanz XLVII wie die Oxydation von XLVI mit Wasserstoffperoxyd. Diese Tatsache beweist die 3-Stellung des Broms in den Verbindungen XLV, XLVI und XLVII, nachdem von R.L.Shriner und S.O.Greenlee (53) gezeigt werden konnte, daß eine Bromierung im saueren Medium in 2-Stellung zur Sulfongruppe nicht vorkommt.

Die Bromierung des 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanons-(4) (XXXV) läßt sich ebenfalls in Eisessig mit 78-proz. Ausbeute durchführen. Hier ist jedoch statt des vorübergehenden, gefärbten Niederschlags nur eine intensiv orangerote Farbe zu beobachten, die sich deutlich von der des Broms unterscheidet. Das 2-Methyl-3-brom-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XLVIII)



XLVIII

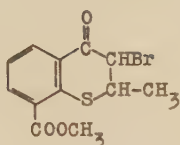


XLIX

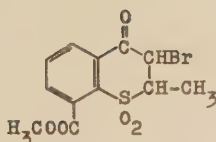
fällt aus Aceton umkristallisiert in Form farbloser, verfilzter Nadelchen an, die sich ab 180° langsam unter Schwarzfärbung zersetzen, ohne daß dabei ein Schmelzen auftritt. Mit konz. Schwefelsäure gibt die Verbindung XLVIII eine orangefarbene Lösung. Das Sulfon XLIX ist wieder auf zwei Wegen erhältlich, nämlich durch Oxydation der Säure XLVIII mit Wasserstoffperoxyd in 27-proz. Ausbeute und durch Bromierung des Sulfons des 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanons-(4) (XXXVI) in 72-proz. Ausbeute. Der Schmelzpunkt und der Mischschmelzpunkt beider Verbindungen liegen bei 209°, womit ihre Identität bewiesen ist. In konz. Schwefelsäure löst sich das Sulfon XLIX und gibt erwartungsgemäß keine Halochromie.

Das 2-Methyl-3-brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (L)

53) R.L.Shriner u. S.O.Greenlee, J.Org.Chem. 4, 242 (1939)



L

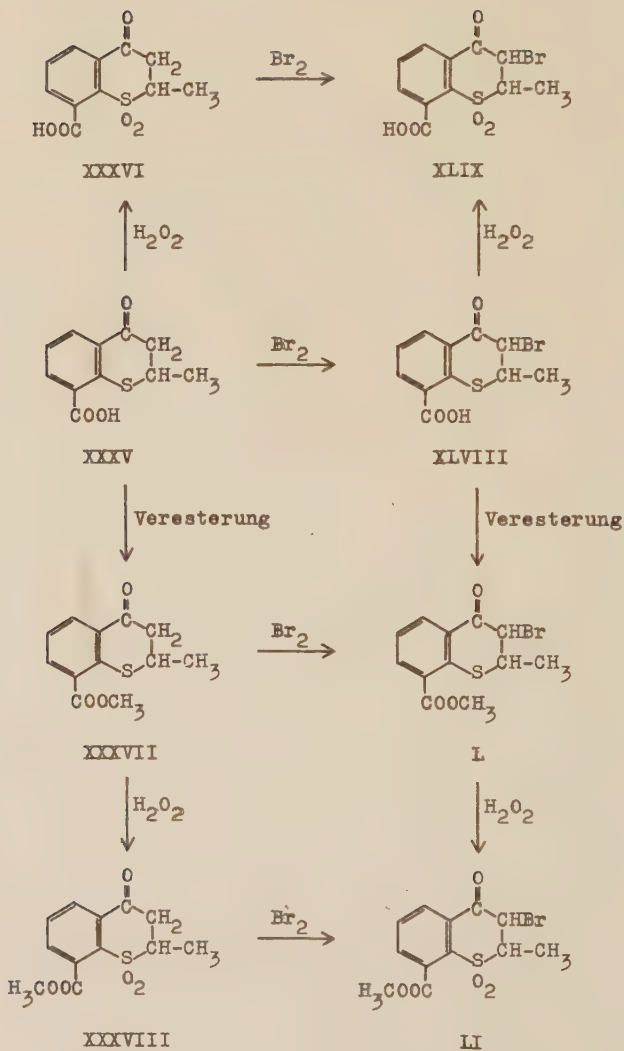


LI

ist wieder durch Veresterung der Säure XLVIII und durch Bromierung des 2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (XXXVII) erhältlich. Die Ausbeuten sind bei der ersten Darstellung mit 19% gering. Dabei ist die Möglichkeit eines Austausches des labilen α -Bromatoms gegen die Methoxygruppe durchaus gegeben. Ob und wie weit dieselbe tatsächlich stattfindet, wurde nicht weiter untersucht. Die zweite Darstellung liefert mit 61% bessere Ausbeuten. Die beiden Produkte schmelzen bei 118° und geben miteinander keine Depression, sind also identisch. Der in Form farbloser Nadeln vorliegende Ester L löst sich in konz. Schwefelsäure mit hellroter Farbe. Durch Oxydation mit Wasserstoffperoxyd entsteht ein Sulfon LI mit 23-proz. Ausbeute, während die Bromierung des Sulfons XXXVIII Ausbeuten von 83,5% liefert. Der Mischschmelzpunkt und die einzelnen Schmelzpunkte der auf beide Arten erhaltenen Substanzen liegen bei 178° . In konz. Schwefelsäure entsteht eine farblose Lösung.

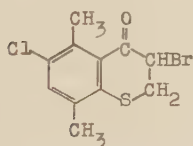
Aus den eben geschilderten Darstellungsmethoden der 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanon-(4)-derivate durch Bromierung, Veresterung und Oxydation der entsprechenden Verbindungen läßt sich ebenfalls der Beweis erbringen, daß die Bromierung in 3-Stellung durchgreift. Die Beweisführung ist der beim 3-Brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (XLVI) eingehend geschilderten völlig analog (vgl. S. 71). Es gelang uns hier außerdem noch den gleichen Beweis mit den freien Säuren durchzuführen, da diese im Gegensatz zu den niederen Homologen definierte und nicht zu hohe Schmelzpunkte haben. Das folgende Schema 4 gibt eine Zusammenstellung dieser Beweisführung und gleichzeitig einen Überblick über die ineinander möglichen Umwandlungsarten der einzelnen Derivate.

Schema 4

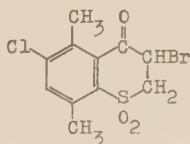


Bei der Bromierung des 2,8-Dicarboxy-1-thiochromanons-(4) (XLIII) führten wir wegen der zur Verfügung stehenden geringen Menge an Ausgangsmaterial XLIII keine Identifikation des Bromproduktes durch, sondern unterwarfen es gleich der Bromwasserstoffabspaltung durch Pyridin. Die Bromierung verlief wie üblich mit 72-proz. Rohausbeute. Die bromhaltige Substanz löste sich in konz. Schwefelsäure mit intensiv gelber Farbe.

Die vom Grundkörper 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol erhaltenen, im aromatischen Ring in 5,6- und 8-Stellung substituierten Thiochromanone ließen sich in der gleichen Weise bromieren. Die Reindarstellung der Bromverbindungen war hier jedoch teilweise wegen ihrer Zersetzlichkeit unmöglich. Am besten war noch das 3-Brom-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (LII)



LII



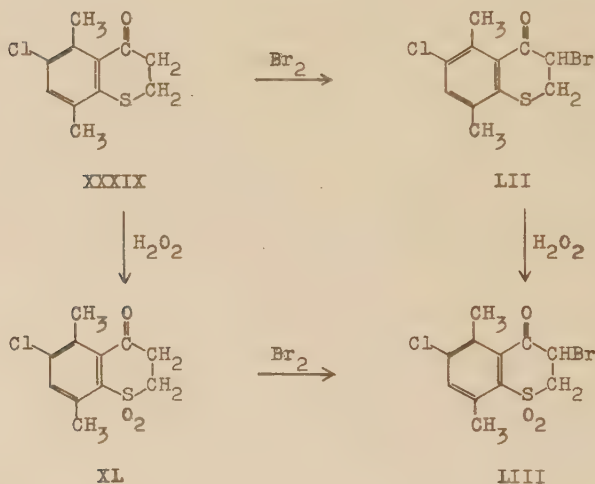
LIII

zu handhaben. Es entsteht aus 5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XXXIX) in 93-proz. Rohausbeute. Aus wäßrigem Aceton kann es verhältnismäßig gut umkristallisiert werden und fällt daraus in farblosen, derben Kristallen an, die bei 78° schmelzen. In konz. Schwefelsäure löst es sich mit intensiv violetter Farbe. Die Oxydation mit Wasserstoffperoxyd zum Sulfon LIII verläuft hier sehr rasch. Dabei tritt teilweise Zersetzung ein, sodaß die Ausbeuten sehr gering sind.

Da wir auch bei dieser Bromierung den Nachweis erbringen wollten, daß sie in 3-Stellung stattfindet, stellten wir das Sulfon LIII noch durch Bromierung des 5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4)-sulfons (XL) in wesentlich besserer Ausbeute (83%) dar. Die Schmelzpunkte und der Mischschmelzpunkt beider liegen bei 137°. Mit konz. Schwefelsäure erhält man

eine farblose Lösung. Das Schema 5 zeigt die zusammenhängenden Durchführung des oben erwähnten Konstitutionsbeweises:

Schema 5



Die beiden nächsten Bromierungen, nämlich des 2,5,8-Trimethyl-6-chlor-1-thiochromanons-(4) (XLII) und des 2-Carboxy-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanons-(4) (XLIV), führten zu keinen in reiner Form isolierbaren Produkten. Sie ließen sich jedoch, wie im nächsten Kapitel ausgeführt wird, ohne weiteres mit Pyridin in die entsprechenden Thiochromone überführen. Das bromierte 2,5,8-Trimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) fiel als orangegelbe Schmiere an, die weder kristallin zu erhalten war, noch destilliert werden konnte. Die Rohausbeuten lagen bei ungefähr 85%. Mit konz. Schwefelsäure gab das Rohprodukt eine schwarzviolette Lösung. Ähnlich verhielt sich das bromierte 2-Carboxy-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4). Hier erhielten wir eine schwach gelbgefärbte Schmiere in etwa 90-proz. Rohausbeute. Aus wäßrigem Aceton konnten wir schwach gelbgefärbte Stäbchen iso-

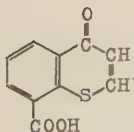
lieren, die sich jedoch als das entsprechende Thiochromon erwiesen. Es wird hier durch den Einfluß der Carboxylgruppe in 2-Stellung eine Bromwasserstoffabspaltung begünstigt, denn es handelt sich ja um eine β -Halogen-carbonsäure, die schon unter der Einwirkung von Wasser teilweise ungesättigte Säuren liefern.

Die beiden bromierten Rohprodukte rufen auf der Haut ein starkes Brennen hervor, das durch die α -Halogenketongruppierung verursacht wird.

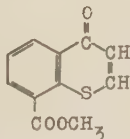
2. Die Darstellung der 1-Thiochromone-(4) ^{x)}

Aus den im vorigen Abschnitt geschilderten, verschiedenartig substituierten 3-Brom-1-thiochromanon-(4) ließen sich ohne Ausnahme die zugehörigen Thiochromone durch Abspaltung von Bromwasserstoff gewinnen. Diesen Bromwasserstoffentzug führten wir mit Pyridin durch. Die Bromderivate wurden dabei in wenig Pyridin einige Minuten im Sieden gehalten und anschließend mit viel Wasser versetzt. Bei den Säuren war manchmal zur Abscheidung Ansäuern mit konz. Salzsäure notwendig. Die erhaltenen Thiochromone schmolzen alle wesentlich höher als die bromierten Thiochromanone. In Methanol gelöst und mit einigen Tropfen Sodalösung schwach alkalisch gemacht, trat bei Zugabe von verdünnter Kaliumpermanganatlösung in allen Fällen sofortige Entfärbung ein.

Aus 3-Brom-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XLV) erhält man das 8-Carboxy-1-thiochromon-(4) (LIV)



LIV



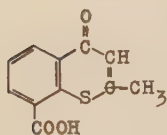
LV

x) Eine Übersicht über die erhaltenen Verbindungen befindet sich auf Seite 82 (Tabelle 7 u. 8).

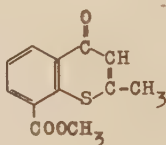
in einer Ausbeute von 68%. Aus Äthanol fällt es als farbloser, feinkristalliner Körper aus, schmilzt bei 333° unter Zersetzung, läßt sich im Vakuum sublimieren und löst sich in konz. Schwefelsäure mit schwach gelber Farbe.

Durch Sättigen einer methanolischen Lösung von LIV mit Chlorwasserstoffgas läßt sich das 8-Carbomethoxy-1-thiochromon-(4) (LV) in 36,5-proz. Ausbeute gewinnen. Es kann ebenfalls aus dem 3-Brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (XLVI) durch Bromwasserstoffabspaltung mittels Pyridins in 77-proz. Ausbeute dargestellt werden. Die beiden Substanzen schmelzen bei 143° und geben beim Mischschmelzpunkt keine Depression. In konz. Schwefelsäure tritt Auflösung und eine ganz schwache Gelbfärbung ein. Das dunkelbraune 2,4-Dinitrophenylhydrazon zeigt lilafarbenen Oberflächenschimmer und schmilzt bei 273° .

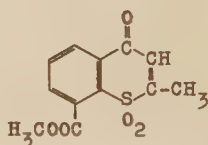
Das 2-Methyl-3-brom-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XLVIII) gibt mit Pyridin erhitzt das 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromon-(4) (LVI)



LVI



LVII



LVIII

in 77-proz. Ausbeute. Die feinen, farblosen Stäbchen schmelzen bei 287° und zersetzen sich dabei unter Gasentwicklung und Braunfärbung. Im Vakuum ist es sublimierbar und in konz. Schwefelsäure farblos löslich. Das rotbraune 2,4-Dinitrophenylhydrazon schmilzt bei 301° und konnte nicht vollkommen rein erhalten werden. Seine Stickstoffwerte lagen immer etwas zu tief. Da die von uns dargestellten Thiochromone mit einer oder zwei Carboxylgruppen als Substituenten in Methanol durchwegs wenig oder fast unlöslich waren und sich ihre 2,4-Dinitrophenylhydrazone teilweise sehr langsam abschieden,

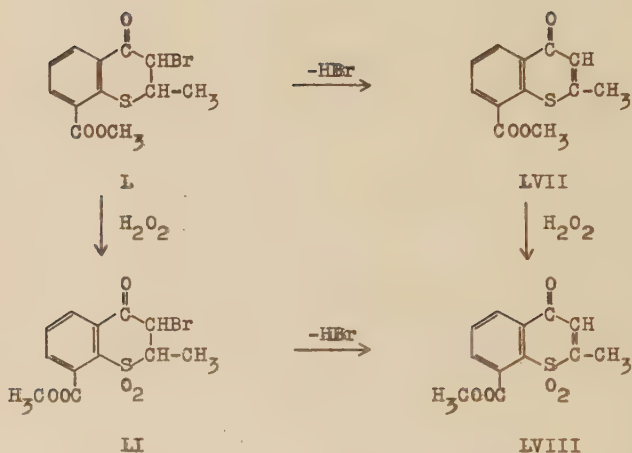
mußte man bei der Darstellung der letzteren mit methanolischer, schwefelsaurer 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung nach O.L.Brady (54) entweder erhitzen oder lange in der Kälte stehen lassen. Dadurch bildeten sich durch Veresterung der freien Carboxylgruppen auch die entsprechenden Methylester, deren Abtrennung teilweise ziemlich schwierig durchzuführen war.

Das 2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromon-(4) (LVII) ist wiederum auf den bei Verbindung LV geschilderten beiden Wegen zugänglich. Bei der Veresterung der Säure LVI läßt sich der Ester LVII leicht mit Benzol von der nichtumgesetzten Säure LVI abtrennen und entsteht in einer Ausbeute von 77%. Die Bromwasserstoffabspaltung beim 2-Methyl-3-brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (L) liefert fast quantitative Ausbeuten (96%). Die Schmelzpunkte und der Mischschmelzpunkt liegen bei 139°. Mit konz. Schwefelsäure geben die farblosen, gedrunghenen Stäbchen eine ockergelbe Lösung. Das Sulfon LVIII entsteht bei der Oxydation des Esters LVII mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd in guten Ausbeuten (79%). Es läßt sich auch durch Bromwasserstoffabspaltung aus dem Sulfon des 2-Methyl-3-brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (LI) darstellen. In konz. Schwefelsäure löst es sich farblos, entfärbt sodaalkalische Permanganatlösung und schmilzt bei 173°. Das orangefarbene 2,4-Dinitrophenylhydrazon des Sulfons LVIII vom Schmelzpunkt 245° konnte ebenfalls erhalten werden.

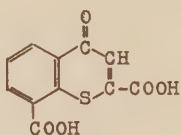
Durch das auf zwei verschiedenen Wegen erhaltene Sulfon LVIII ist die Konstitution des 2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromons-(4) (LVII) eindeutig bewiesen. Das Schema 6 zeigt dies und die beiden zur Darstellung des Sulfons LVIII beschrittenen Wege:

54) O.L.Brady, J.Chem.Soc.London 1931, 756

Schema 6



Wie bereits erwähnt (S. 75), isolierten wir das bromierte Produkt des 2,8-Dicarboxy-1-thiochromanons-(4) nicht, sondern unterwarfen es gleich der Bromwasserstoffabspaltung mittels Pyridins. Man erhält das 2,8-Dicarboxy-1-thiochromon-(4) (LIX)

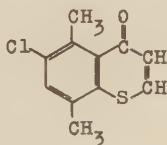


LIX

in Form farbloser, verfilzter Nadelchen in 88-proz. Ausbeute mit einem Zersetzungspunkt von 331° . Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus 85-proz. Ameisensäure deuteten die Verbrennungswerte darauf hin, daß die hierbei erhaltene Substanz ein Molekül Kristallwasser enthält. Nach 8stündigem Trocknen über Calciumchlorid an der Ölpumpe bei 150° stimmten die gefundenen Verbrennungswerte dann gut mit den berechneten der Substanz LIX überein. Das 2,8-Dicarboxy-1-thiochromon-(4) (LIX)

gibt mit konz. Schwefelsäure eine gelbe Lösung. Ab 250° beginnt es bei Normaldruck langsam zu sublimieren.

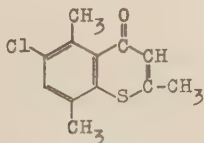
Das 5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromon-(4) (IX)



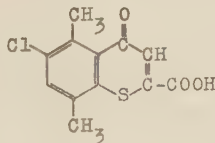
LX

ist aus dem entsprechenden 3-Brom-thiochromanon (LII) in einer Ausbeute von 78% darstellbar. Es schmilzt bei 132° und ist im Vakuum sublimierbar. Mit konz. Schwefelsäure geben die aus Alkohol erhältlichen farblosen, verfilzten Nadelchen eine gelbe Lösung mit grüner Fluoreszenz. Das rötlichbraune 2,4-Dinitrophenylhydrazon hat einen Schmelzpunkt von 279°.

Die beiden nächsten Thiochromone konnten wir nur aus den bromierten Rohprodukten erhalten, da eine Reinigung der letzteren, wie bereits erwähnt wurde, nicht durchführbar war. Aus dem bromierten 2,5,8-Trimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) erhielten wir das 2,5,8-Trimethyl-6-chlor-1-thiochromon-(4) (LXI)



LXI



LXII

in nur geringen Ausbeuten (10,5%). Beim Umkristallisieren aus wäßrigem Aceton oder wäßrigem Äthanol blieb jedesmal eine große Menge eines violett-schwarzen, unlöslichen Rückstandes von unbekannter Konstitution zurück. Da das erhaltene Thiochromon LXI im Vakuum sublimierbar ist, versuchten wir, jedoch ohne Erfolg, diesen unlöslichen Rückstand zu sublimie-

ren. Das Thiochromon LXI fällt aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert schwach ockerfarben und feinkristallin an. Es schmilzt bei 141° und gibt mit konz. Schwefelsäure eine intensiv violettgefärbte Lösung.

Wesentlich bessere Ausbeuten gab das bromierte Rohprodukt des 2-Carboxy-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanons-(4) an 2-Carboxy-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromon-(4) (LXII). Die aus viel Methanol in 69,5% erhaltenen schwach gelbgefärbten Stäbchen schmelzen bei 236° unter Zersetzung, lösen sich in Sodalösung unter CO_2 -Entwicklung und geben mit konz. Schwefelsäure eine tiefgelbe Lösung.

Tabelle 7

Übersicht über die erhaltenen Thiochromone I

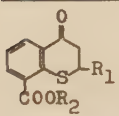
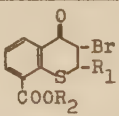
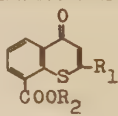
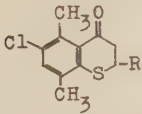
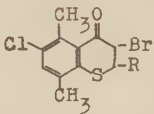
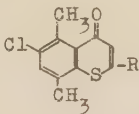
		
$R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{H}$	XLV farbl. Stäbchen Schmp. $\sim 200^{\circ}$ (Zers.) 81%	LIV farbl., mikrokrist. Schmp. 333° (Zers.) 68%
$R_1 = \text{H}$ $R_2 = \text{CH}_3$	XLVI farbl. Stäbchen Schmp. 129° 86% Sulfon: Schmp. 160°	LV farbl. Nadeln Schmp. 143° 77% DNP: Schmp. 273°
$R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{H}$	XLVIII farbl. Nadeln Schmp. $\sim 180^{\circ}$ (Zers.) 78% Sulfon: Schmp. 209°	LVI farbl. Stäbchen Schmp. 287° (Zers.) 77% DNP: Schmp. 301°
$R_1 = \text{CH}_3$ $R_2 = \text{CH}_3$	L farbl. Stäbchen Schmp. 118° 61% Sulfon: Schmp. 178°	LVII farbl. Stäbchen Schmp. 139° 96% Sulfon: Schmp. 173° DNP: Schmp. 245°
$R_1 = \text{COOH}$ $R_2 = \text{H}$	nicht rein isoliert Rohausbeute 72%	LIX farbl. Nadeln Schmp. 331° (Zers.) 88%

Tabelle 8

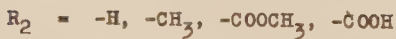
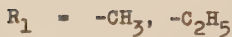
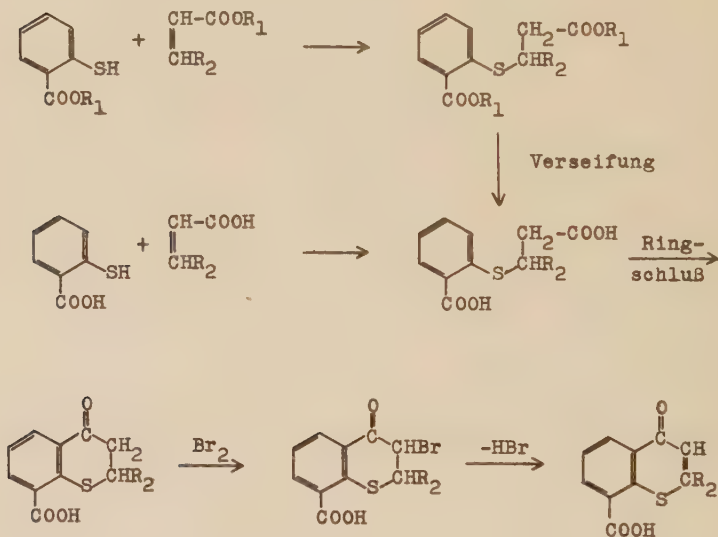
Übersicht über die erhaltenen Thiochromone II

		
R = H	LII farbl., derbe Krist. Schmp. 78° 93% Sulfon: Schmp. 137°	LX farbl. Nadeln Schmp. 132° 78% DNP: Schmp. 279°
R = CH ₃	nicht rein isolierbar Rohausbeute 85%	LXI farbl., mikrokrist. Schmp. 141° 10,5%
R = COOH	nicht rein isolierbar Rohausbeute 90%	LXII schwach gelbge- färbte Stäbchen Schmp. 236° (Zers.) 69,5%

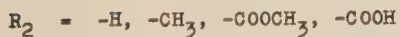
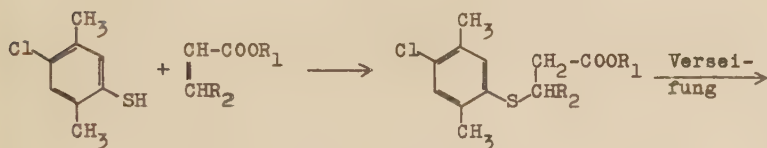
Abschließend sei der Werdegang der von uns dargestellten Thiochromone zusammenfassend und ohne Einzelheiten an Hand des folgenden Formelschemas 7 skizziert:

Schema 7

I. Ausgehend von Thiosalicylsäurederivaten und α,β -ungesättigten Carbonsäurederivaten



II. Ausgehend vom 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol und α,β -ungesättigten Carbonsäurederivaten



Experimenteller Teil (FN)

Thiosalicylsäure

Die Thiosalicylsäure wurde nach einer technischen Vorschrift von P.Friedländer (22) aus Dithiosalicylsäure (FN S. 7) mit einigen Änderungen und in entsprechend kleineren Mengen dargestellt.

In einem 1 l-Zweihalskolben werden 120 g Dithiosalicylsäure langsam in eine konz. Lösung aus 60 g wasserfreier Soda eingetragen. Dazu gibt man 60-100 g Eisenpulver, das vorher mit Äther oder Benzol entfettet und mit verdünnter Salzsäure kurz angeätzt werden muß. Am besten eignet sich gewöhnliches, grobes Eisenpulver. Nun erhitzt man unter Rühren einige Stunden am Rückfluß zum Sieden. Tritt die an einer deutlichen Gasentwicklung und oft heftigem Aufschäumen erkennbare Reaktion nicht ein, so kann sie durch Zugabe einer Spatelspitze Sublimat ausgelöst werden. Die Reduktion ist beendet, wenn eine mit Natronlauge versetzte und dann filtrierte Probe beim Ansäuern keinen Schwefelwasserstoffgeruch mehr erkennen läßt und eine in kaltem Alkohol leicht sowie vollständig lösliche Fällung ergibt. Ist dieser Punkt erreicht, so wird die Masse mit 120 g Natronlauge der Dichte 1,38 (35-proz.) versetzt, nochmal kurz aufgeköcht und filtriert. Durch Ansäuern des Filtrats mit Mineralsäure gegen Kongorotpapier erhält man die Thiosalicylsäure als farblosen bis schwach gelbgefärbten, kristallinen Niederschlag, der nach dem Erkalten filtriert und ausgewaschen wird. Aus Äthanol bekommt man schwach gelbgefärbte Täfelchen vom Schmelzpunkt 163-164°.

Thiosalicylsäuremethylester

Der Thiosalicylsäuremethylester wurde in Anlehnung an eine Vorschrift von L.Gattermann (23) dargestellt. In einem 500 ml-Zweihalskolben, der mit Rückflußkühler und

FN) Schmelzpunkte auf dem Koflerheiztisch unter dem Mikroskop; Schwefelbestimmungen von Dr. Ing. A.Schoeller, Kronach.

HCl-Einleitungsrohr versehen ist, werden 30,8 g (0,2 Mol) Thiosalicylsäure in 300 ml reinem Methanol gelöst und im Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nun leitet man einen kräftigen Strom von trockenem Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein. Nach dem Abkühlen zieht man den größten Teil des Lösungsmittels bei Raumtemperatur im Wasserstrahlvakuum ab. Die nun ölige Flüssigkeit wird in Äther oder Methylenchlorid aufgenommen und mehrmals mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die neutrale Lösung wird über Nacht mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der rohe Thiosalicylsäuremethylester am Wasserstrahlvakuum bei 133-135°/14 mm rektifiziert. Man erhält 29,4 g (87,5% der Theorie) eines farblosen Öles von angenehmem Geruch. 1-Molare Ansätze ergeben Ausbeuten bis zu 90% d.Th. Bei längerem Stehen an der Luft färbt sich der Ester langsam gelb.

Thiosalicylsäureäthylester

Der Thiosalicylsäureäthylester wird in der gleichen Weise wie der Methylester dargestellt. Als Lösungsmittel verwendet man absolutes Äthanol. Von 30,8 g (0,2 Mol) eingesetzter Thiosalicylsäure erhält man 25,0 g (68,6% d.Th.) des im Wasserstrahlvakuum bei 140-142°/16 mm übergehenden Esters als farbloses Öl von angenehmem Geruch. Auch hier tritt bei längerem Stehenlassen an der Luft Gelbfärbung auf.

S-[ß-Cyano-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (I)

In einem 100 ml-Schliffkölbchen gibt man zu einem Gemisch von 30 g (0,18 Mol) Thiosalicylsäuremethylester und 9,5 g (0,18 Mol) frischdestilliertem Acrylnitril langsam unter Umschwenken 20 Tropfen Piperidin hinzu. Dabei tritt Gelbfärbung und Erwärmung auf, die sich bis zu 20 Tropfen Piperidin immer mehr steigert. Nun erhitzt man 1 Stunde im Ölbad auf 150°. Dabei tritt anfangs ein leichtes Sieden des noch nicht umgesetzten Acrylnitrils auf. Beim Abkühlen erstarrt der gesamte Kolbeninhalt zu farblosen Kristallen. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol erhält man 37,5 g (94% d.Th.)

S-[β -Cyano-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (I) in Form farbloser Stäbchen, die bei 61° schmelzen. Die Substanz ist in konz. Schwefelsäure mit gelber Farbe löslich.

$C_{11}H_{11}O_2NS$	3,758 mg Substanz	8,230 mg CO_2	1,740 mg H_2O
(221,3)	3,672 mg Substanz	0,207 ml N_2 ($18^{\circ}/735$ mm)	
	9,643 mg Substanz	10,060 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 59,70	H 5,01	N 6,33 S 14,49
Gef.	59,76	5,18	6,38 14,33

S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (II)

a) Durch Addition von Thiosalicylsäuremethylester an Acrylsäuremethylester:

In einem kleinen 2-Halskölbchen, das mit Tropftrichter und Rückflußkühler versehen ist, gibt man zu einem Gemisch aus 10,1 g (0,06 Mol) Thiosalicylsäuremethylester und 5,2 g (0,06 Mol) frischdestilliertem Acrylsäuremethylester 20 Tropfen Piperidin. Die dabei auftretende Wärmetönung kann bei rascher Zugabe des Piperidins so stark werden, daß der Acrylsäuremethylester ins Sieden kommt. Man läßt langsam abkühlen und kristallisiert aus Methanol um. Der S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (II) fällt in einer Ausbeute von 14,7 g (96% d.Th.) in Form farbloser, langer Stäbchen vom Schmelzpunkt 62° an. In konz. Schwefelsäure löst er sich gut mit gelber Farbe. Nach einigen Stunden erfolgt ein Farbumschlag der Lösung nach Orangerot.

$C_{12}H_{14}O_4S$	4,681 mg Substanz	9,790 mg CO_2	2,345 mg H_2O
(254,3)	9,831 mg Substanz	8,930 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 56,67	H 5,55	S 12,61
Gef.	57,06	5,60	12,47

b) Aus S-[β -Cyano-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (I) über das Iminoätherhydrochlorid:

Das Iminoätherhydrochlorid wurde in einer etwas abgeänderten Art der im Houben-Weyl (26) angegebenen allgemeinen Darstellungsmethode hergestellt. In einem 500 ml-Zweihalskolben, der mit einem Einleitungsrohr und einem Chlorcal-

ciumrohr versehen ist, werden 44,3 g (0,2 Mol) S-[β -Cyano- α -thiosalicylsäuremethylester (I) in einem Gemisch aus 10-15 ml absolutem Methanol und 100 ml trockenem Äther gelöst. Nun leitet man trockenes Chlorwasserstoffgas bis zur Sättigung ein und kühlt dabei gleichzeitig im Eisbad auf 0° ab. Bereits nach kurzer Zeit scheiden sich die ersten farblosen Kristalle des Iminoätherhydrochlorids ab. Nach der Sättigung mit HCl-Gas wird der farblose Kristallbrei scharf abgesaugt. Durch vorsichtiges Einengen der Mutterlauge am Wasserstrahlvakuum bei Raumtemperatur erhält man noch einen kleinen Teil des Hydrochlorids. Die Substanz zersetzt sich an der Luft ziemlich rasch unter Abspaltung weißer Salzsäurenebel. Die Gesamtmenge des Iminoätherhydrochlorids wird sofort in Wasser gelöst und durch vorsichtiges Erwärmen zum Ester verseift. Dieser scheidet sich dabei in Form farbloser Flocken ab, die aus Methanol 46,6 g (91,5% d.Th.) farblose, lange Stäbchen vom Schmelzpunkt 62° geben. Mit der obigen Verbindung II zeigt er beim Mischschmelzpunkt keine Depression.

S-[β -Cyano- α -thiosalicylsäureäthylester (III)

Zu einem Gemisch von 14,6 g (0,08 Mol) Thiosalicylsäure-äthylester und 4,25 g (0,08 Mol) frischdestilliertem Acrylnitril werden unter Umschwenken 20 Tropfen Piperidin gegeben. Dabei wird der farblose Kolbeninhalt gelb und erwärmt sich. Nach dem Erkalten erstarrt die gesamte ölige Flüssigkeit zu einer kristallinen Masse. Diese wird aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 16,6 g (88% d.Th.) farblose, gedrungene Stäbchen vom Schmelzpunkt 84,5°. In konz. Schwefelsäure löst sich III mit gelber Farbe, die nach einigen Stunden nach Orangerot umschlägt.

$C_{12}H_{13}O_2NS$	4,101 mg Substanz	9,220 mg CO_2	2,149 mg H_2O
(235,3)	Ber. C	61,25	H 5,57
	Gef.	61,35	5,86

S-[β -Carbäthoxy-Äthyl]-thiosalicylsäureäthylester (IV)

18,2 g (0,1 Mol) Thiosalicylsäureäthylester und 10,0 g (0,1 Mol) frischdestillierter Acrylsäureäthylester werden zusammengegeben und mit 15 Tropfen Piperidin versetzt. Es treten eine starke Erwärmung und Gelbfärbung auf. Das Reaktionsgemisch wird nun 3 Stunden im Ölbad bei 150° gehalten und nach dem Erkalten an der Ölpumpe rektifiziert. Nach geringem Vorlauf gehen bei 135°/0,1 mm 24,8 g (88% d.Th.) eines schwach gelbgefärbten Öles über, das nach mehrmaliger Destillation völlig farblos wird. Der Ester IV gibt mit konz. Schwefelsäure eine gelbe Halochromie, die über Nacht orange-rot wird.

$C_{14}H_{18}O_4S$	4,226 mg Substanz	9,288 mg CO_2	2,348 mg H_2O
(282,35)	Ber. C	59,55	H 6,43
	Gef.	59,97	6,22

Crotonsäuremethylester (FN)

In einem 2 l-Schliffkolben löst man 172 g (2 Mol) Crotonsäure in 600 ml Methylenchlorid und 242 ml Methanol, setzt 30 ml konz. Schwefelsäure zu und läßt 15 Stunden am Rückfluß kochen. Dabei tritt in 2-3 Stunden Trübung des Kolbeninhalts auf. Nach Beendigung des Kochens scheidet sich eine obere, Wasser, Methanol und Schwefelsäure enthaltende Schicht, und eine untere, aus Methylenchlorid und Ester bestehende Schicht ab. Die abgetrennte Methylenchlorid-Esterschicht wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Methylenchlorids geht der Crotonsäuremethylester bei 120° unter Normaldruck in einer Ausbeute von 161 g (80,5% d.Th.) als farblose Flüssigkeit über.

FN) Zu beachten ist, daß bei der hier verwendeten Veresterungsmethode nach R.O.Clinton und S.C.Laskowsky (27) die für aromatische Carbonsäuren angegebene Menge Schwefelsäure zu verwenden ist, da sonst die Ausbeuten erheblich absinken.

S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VI)

Zu 25,2 g (0,15 Mol) Thiosalicylsäuremethylester und 15 g (0,15 Mol) Crotonsäuremethylester werden unter Umschwenken 25 Tropfen Piperidin gegeben. Dabei tritt eine leichte Erwärmung und Gelbfärbung auf. Anschließend erhitzt man im Ölbad 2 Stunden auf 150° und rektifiziert an der Ölpumpe. Der Thioäther VI geht, nach geringem Vorlauf, bei 131°/0,2 mm als farblose, ölige Flüssigkeit über. Dabei erstarrt bereits im Kühler ein Teil zu einer wachsartigen, farblosen Masse, die beim Schütteln oder Umrühren wieder flüssig wird. Kristallin konnte sie nicht erhalten werden. Der Thioäther VI besitzt einen schwachen, nicht unangenehmen Geruch. Ausbeute 36 g (89,5% d.Th.). Mit konz. Schwefelsäure erhält man eine orangegelbe Lösung, die sich über Nacht nach Orangerot vertieft.

$C_{13}H_{16}O_4S$	5,040 mg Substanz	10,760 mg CO_2	2,830 mg H_2O
(268,3)	Ber.	C 58,19	H 6,01
	Gef.	58,26	6,28

S-[β -Carbomethoxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VII)

16,8 g (0,1 Mol) Thiosalicylsäuremethylester und 16,2 g (0,1 Mol) Zimtsäuremethylester werden nach dem Zusammengeben mit 20 Tropfen Piperidin versetzt. Dabei tritt Gelbfärbung und ganz schwache Erwärmung auf. Nach dem anschließenden 4stündigen Erhitzen am Rückfluß auf 150° unterwirft man das Reaktionsgemisch der Wasserdampfdestillation. Dadurch werden die beiden nichtumgesetzten, gut wasserdampfllüchtigen Ausgangsstoffe sowie das Piperidin von dem mit Wasserdampf nichtflüchtigen S-[β -Carbomethoxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VII) abgetrennt. Letzterer fällt nach dem Erkalten als fester Körper in 78-proz. Ausbeute (25,8 g) an und bildet aus Methanol oder Äthanol umkristallisiert farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 86,5°. In Methanol, Äthanol und Benzol ist VII sehr gut, in Cyclohexan gut

und in Ligroin mäßig löslich. In konz. Schwefelsäure löst sich VII mit gelber Farbe, die über Nacht eine Vertiefung nach Rotorange erfährt.

$C_{18}H_{18}O_4S$ (330,4)	3,140 mg Substanz	7,538 mg CO_2	1,527 mg H_2O
	9,982 mg Substanz	6,910 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 65,43	H 5,49	S 9,71
Gef.	65,52	5,44	9,51

S-[β -Carbäthoxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäureäthylester (VIII)

9,1 g (0,05 Mol) Thiosalicylsäureäthylester und 8,8 g (0,05 Mol) Zimtsäureäthylester werden mit 20 Tropfen Piperidin kondensiert. Dabei tritt neben Gelbfärbung eine kaum merkliche Wärmetönung auf. Das Reaktionsgemisch wird nun 4 Stunden im Ölbad auf 150° erhitzt und anschließend durch Wasserdampfdestillation von den nichtumgesetzten Ausgangsprodukten sowie dem Piperidin gereinigt. Der mit Wasserdampf nichtflüchtige Ester VIII erstarrt beim Erkalten zu einem farblosen Körper, der aus viel Petroläther umkristallisiert farblose, büscheiförmige Stäbchen vom Schmelzpunkt 40° in 50-proz. Ausbeute (9 g) liefert. Aus Äthanol läßt sich VIII wegen zu großer Löslichkeit nicht umkristallisieren. Die übrigen Löslichkeiten und die Halochromiereaktion entsprechen denen des Methylesters VII.

$C_{20}H_{22}O_4S$ (358,4)	4,136 mg Substanz	10,11 mg CO_2	2,37 mg H_2O
	9,758 mg Substanz	6,510 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 67,01	H 6,19	S 8,95
Gef.	66,71	6,41	9,16

Maleinsäuredimethylester (FN s.S. 90)

232 g (2 Mol) Maleinsäure werden in einem 2 l-Schliffkolben in 600 ml Methylenchlorid und 242 ml Methanol gelöst, mit 30 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 20 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten trennt man die untere, das Methylenchlorid und den Ester enthaltende Schicht ab,

wäscht sie mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser, trocknet mit wasserfreiem Natriumsulfat und destilliert das Methylenchlorid ab. Die obere, aus Wasser, Methanol und Schwefelsäure bestehende Schicht wird mit Wasser verdünnt, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt und der Extrakt wie oben behandelt. Nach dem Abdestillieren des Methylenchlorids erhält man so zusätzlich 19 g (6,5% d.Th.) Rohester, den man mit der Hauptmenge vereinigt. Der Ester wird nun am Wasserstrahlvakuum rektifiziert; bei $103^{\circ}/19$ mm gehen 247 g (85,5% d.Th.) als farbloses Öl über.

S-[α , β -Dicarbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (IX)

8,4 g (0,05 Mol) Thiosalicylsäuremethylester und 7,2 g (0,05 Mol) Maleinsäuredimethylester werden zusammengegeben und mit 50 ml Benzol verdünnt. Nun gibt man zu dieser Lösung unter Wasserkühlung 15 Tropfen Piperidin und läßt die gelb gewordene Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Anschließend wird das Piperidin aus der benzolischen Lösung vollständig mit Wasser ausgewaschen und die nichtumgesetzten Ausgangsstoffe durch Wasserdampfdestillation vollkommen entfernt. Das zurückbleibende gelbe Öl wird in reinem Methylenchlorid aufgenommen. Nach dem Abtrennen vom Wasser zieht man das Lösungsmittel im Vakuum bei 40° vorsichtig ab und trocknet noch einige Stunden unter den gleichen Bedingungen in der Trockenpistole. Man erhält 12,9 g (82,5% d.Th.) des Esters IX in Form eines zähen, gelben Öles, das ohne weitere Reinigung zur Verbrennung gegeben werden kann. In konz. Schwefelsäure löst sich IX mit tiefgelber Farbe, die sich über Nacht nach Braun vertieft.

$C_{14}H_{16}O_6S$	3,821 mg Substanz	7,559 mg CO_2	1,678 mg H_2O
(312,3)	9,990 mg Substanz	7,700 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 53,83	H 5,16	S 10,27
Gef.	53,99	4,91	10,58

Bei der Destillation des Esters IX an der Ölpumpe geht bei $172^{\circ}/0,6$ mm ein zähes, gelbes Öl über, dessen Verbrennungs-

wert für C um 1% zu hoch liegt und aus dem sich nach einigen Tagen farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 89° abscheiden.

2,3-Dicarbomethoxy-1-thiochromanon-(4) ?

1. 8,4 g (0,05 Mol) Thiosalicylsäuremethylester und 7,2 g (0,05 Mol) Maleinsäuredimethylester werden langsam mit 15 Tropfen Piperidin versetzt. Dabei wird das Reaktionsgemisch sehr heiß und färbt sich gelb. Nun läßt man den Ansatz noch 2 Stunden im siedenden Wasserbad und unterwirft ihn anschließend der Wasserdampfdestillation. Das so von den wasserdampf-flüchtigen Ausgangsstoffen und Piperidin gereinigte Kondensationsprodukt scheidet sich als zähes, rötliches Öl ab und wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und an der Ölpumpe rektifiziert. Bei $157^{\circ}/0,3$ mm geht ein tiefgelbes Öl über. Ausbeute 12 g (77% d.Th. bezogen auf die Gesamtmenge der eingesetzten Ausgangssubstanzen). Nach einigen Tagen scheidet sich ungefähr die Hälfte des Öles in Form farbloser Kristalle ab, die aus Methanol farblose Blättchen vom Schmelzpunkt 89° geben. Diese bilden mit konz. Schwefelsäure sofort eine orangefarbene Lösung, geben aber kein 2,4-Dinitrophenylhydrazon.

2. Der unter 1. geschilderte Ansatz wird genau wiederholt. Es unterbleibt lediglich nach Zugabe des Piperidins das 2stündige Erhitzen im siedenden Wasserbad. Nach der Wasserdampfdestillation wird das in rund 90-proz. Ausbeute erhaltene, zähe, gelbe Öl nicht der Destillation an der Ölpumpe unterworfen. Es scheidet sich nach einigen Tagen ebenfalls der feste, farblose Körper vom Schmelzpunkt 89° ab.

$C_{13}H_{12}O_5S$ (280,3)	3,492 mg Substanz	7,140 mg CO_2	1,337 mg H_2O
	10,377 mg Substanz	8,370 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 55,70	H 4,32	S 11,44
Gef.	55,80	4,28	11,08

Verbrennungswerte des gelben Öles, a) bei der Destillation des reinen Esters IX an der Ölpumpe, b) beim Ansatz 1. und c) beim Ansatz 2.:

4) 34,30	4,92	4,746 mg Subst.	8,341 mg CO ₂	1,892 mg H ₂ O
5) 34,70	4,92	4,593 mg Subst.	8,216 mg CO ₂	2,020 mg H ₂ O
6) 34,82	4,92	4,038 mg Subst.	8,112 mg CO ₂	1,777 mg H ₂ O

Carbonsäure vom Schmelzpunkt 126,5° durch Verseifung

a) des gelben Öles:

5 g des oben erhaltenen gelben, zähen Öles werden mit 30 ml konz. Salzsäure 6 Stunden am Rückfluß verseift und geben 3,3 g bräunliche Flocken, die aus destilliertem Wasser in Form derber, schwach ockergelbgefärbter Kristalle vom Schmelzpunkt 126,5° anfallen. Mit konz. Schwefelsäure entsteht sofort eine orangefarbene Lösung, die sich über Nacht braunorange färbt. Ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon läßt sich nicht darstellen. Die Substanz ist in Essigester, Methanol, Äthanol, Butanol, Ameisensäure und n-Dibutyläther gut löslich, in Wasser mäßig und in Petroläther unlöslich. In Natronlauge löst sie sich und fällt bei Mineralsäurezugabe wieder aus.

b) des farblosen, festen Körpers vom Schmelzpunkt 89°:

2,8 g (0,01 Mol) des vermeintlichen 2,3-Dicarbomethoxy-1-thiochromanons-(4) vom Schmelzpunkt 89° werden mit 25 ml konz. Salzsäure 5 Stunden am Rückfluß verseift und eben 2 g (95% d.Th.) der unter a) erhaltenen Substanz vom Schmelzpunkt 126,5°; Mischschmp. 126,5°.

C ₁₀ H ₈ O ₃ S	5,210 mg Substanz	11,005 mg CO ₂	1,840 mg H ₂ O
(208,2)	8,926 mg Substanz	10,080 mg BaSO ₄	
Ber.	C 57,68	H 3,87	S 15,40
Gef.	57,64	3,95	15,51

S-[α , β -Dicarbomethoxy-äthyl]-thiophenol (X)

5,5 g (0,05 Mol) Thiophenol und 7,2 g (0,05 Mol) Maleinsäuredimethylester werden mit 3 Tropfen Piperidin versetzt. Dabei tritt eine sehr starke Erwärmung bereits nach dem 1. Tropfen auf. Nach dem Erkalten wird das vollkommen farblose Öl an der Ölpumpe rektifiziert und gibt 10 g (78,8% d.Th.)

eines bei 154-155°/1,5 mm übergelenden farblosen Öles. Mit konz. Schwefelsäure entsteht eine schwach gelbgefärbte Lösung, die über Nacht orangefarben wird.

S-[α,β -Dicarboxy-äthyl]-thiophenol (XI)

2,54 g (0,01 Mol) S-[α,β -Dicarbomethoxy-äthyl]-thiophenol (X) werden mit 30 ml konz. Salzsäure 4 Stunden am Rückfluß verseift. Man erhält 2 g (88,5% d.Th.) farblose Kristalle, die aus Tetrachlorkohlenstoff in Form farbloser, schuppiger Blättchen anfallen und bei 108° schmelzen. XI löst sich in konz. Schwefelsäure mit gelber Farbe, die sich über Nacht nach Braun vertieft.

$C_{10}H_{10}O_4S$	4,120 mg Substanz	8,009 mg CO_2	1,739 mg H_2O
(226,2)	Ber. C	53,09	H 4,46
	Gef.	53,05	4,72

α -[o-Carboxy-phenylmercapto]-propionsäureäthylester (XII)

7,7 g (0,05 Mol) Thiosalicylsäure werden in 50 ml 1n Natronlauge (0,05 Mol) gelöst, mit 9,05 g (0,05 Mol) α -Brompropionsäureäthylester versetzt und unter wiederholtem, kräftigem Schütteln langsam auf 100° erwärmt. Man läßt nun das Reaktionsgemisch 1/4 Stunde im siedenden Wasserbad. Beim anschließenden Abkühlen fällt eine feste, farblose Masse aus, die abgesaugt wird. Das Filtrat säuert man an und erhält farblose Flocken, die abgesaugt und mit obiger Masse vereinigt werden. Aus 85-proz. Ameisensäure erhält man farblose, derbe Kristalle vom Schmelzpunkt 121°. Ausbeute 10,5 g (83% d.Th.).

$C_{12}H_{14}O_4S$	3,348 mg Substanz	7,001 mg CO_2	1,689 mg H_2O
(254,3)	Ber. C	56,67	H 5,55
	Gef.	57,06	5,65

α -[o-Carboxy-phenylmercapto]-propionsäure (XIII)

2,54 g (0,01 Mol) α -[o-Carboxy-phenylmercapto]-propionsäureäthylester (XII) werden mit 30 ml konz. Salzsäure 5 Stun-

den am Rückfluß verseift und liefern aus Eisessig mit Tierkohle umkristallisiert 2,1 g (93% d.Th.) farblose, schiffchenförmige Kristalle vom Schmelzpunkt 195°. Konz. Schwefelsäure gibt eine schwach gelbgefärbte Lösung, die über Nacht rot wird. Der Mischschmelzpunkt mit der isomeren Säure V (Schmp. 193°) liegt bei 168°.

$C_{10}H_{10}O_4S$	4,191 mg Substanz	8,171 mg CO_2	1,719 mg H_2O
(226,2)	Ber. C	53,09	H 4,46
	Gef.	53,20	4,59

S-[β -Cyano-äthyl]-thiosalicylsäure (XIV)

7,7 g (0,05 Mol) Thiosalicylsäure werden in 15-20 ml überschüssigem Acrylnitril aufgeschlämmt und mit 15 Tropfen Piperidin versetzt. Leichte Erwärmung und langsames Auflösen der Thiosalicylsäure zeigt den Eintritt der Reaktion an. Man erhitzt nun 1/2 Stunde im Wasserbad am Rückfluß. Beim anschließenden Abkühlen erstarrt der völlig klar gewordene Kolbeninhalt zu schwach gelbgefärbten Stäbchen. Diese werden aus Methanol umkristallisiert und schmelzen bei 184°. Ausbeute 7,0 g (67,5% d.Th.). Die Substanz XIV gibt eine gelbe Halochromie und zeigt auch nach längerem Stehen keine Farbänderung.

$C_{10}H_9O_2NS$	3,879 mg Substanz	8,260 mg CO_2	1,590 mg H_2O
(207,2)	Ber. C	57,95	H 4,38
	Gef.	58,11	4,58

S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XV)

a) Durch Anlagerung von Thiosalicylsäure an Acrylsäuremethylester:

Man gibt zu einem Gemisch aus 4,6 g (0,03 Mol) Thiosalicylsäure und 2,6 g (0,03 Mol) Acrylsäuremethylester 15 Tropfen Piperidin. Es tritt starke Erwärmung und völlige Verflüssigung des Kolbeninhaltes ein. Man erhitzt noch 1/2 Stunde im Ölbad auf 150°. Nach dem Erkalten wird die erstarrte Masse aus Methanol umkristallisiert. Der Halbester XV fällt in Form farbloser Stäbchen mit 4,6 g (64% d.Th.) Ausbeute

und einem Schmelzpunkt von 129° an. Mit konz. Schwefelsäure tritt eine bleibende, schwach gelbe Halochromie auf. Die S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XV) ist sehr gut löslich in Methanol und Essigester, mäßig in heißem Wasser und schwer in Petroläther, Ligroin und kaltem Wasser. Im Vakuum läßt sie sich sublimieren.

$C_{11}H_{12}O_4S$	4,879 mg Substanz	9,840 mg CO_2	2,230 mg H_2O
(240,3)	8,788 mg Substanz	8,490 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 54,98	H 5,03	S 13,34
Gef.	55,04	5,11	13,27

b) Durch partielle Verseifung von S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (II):

5,1 g (0,02 Mol) II werden bei Raumtemperatur in 20 ml konz. Schwefelsäure gelöst und über Nacht stehen gelassen. Am anderen Morgen gießt man die orangefarbige Lösung tropfenweise unter Umrühren auf zerstoßenes Eis. Dabei scheidet sich eine schmierige, weiße Masse ab, die nach einigem Stehen fest wird. Man saugt scharf ab und kristallisiert aus einem Gemisch Ligroin und Essigester (2:1) oder aus Wasser um. Die erhaltenen 2,3 g (47,5% d.Th.) Substanz besitzen die gleichen Eigenschaften wie der unter a) dargestellte Halbester XV. Beim Mischschmelzpunkt tritt keine Depression ein.

Neutralisiert man das schwefelsauere Filtrat mit Natronlauge fast bis zum Neutralpunkt, so fallen 0,7 g S-Methylthiosalicylsäure in Form rosafarbener Flocken an. Durch Umkristallisieren aus Wasser erhält man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 164° . Die Säure löst sich in konz. Schwefelsäure mit orangegelber Farbe.

S-[β -Carbäthoxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XVI)

a) Durch Anlagerung von Thiosalicylsäure an Acrylsäureäthylester:

3,1 g (0,02 Mol) Thiosalicylsäure und 2,0 g (0,02 Mol) Acrylsäureäthylester werden mit 15 Tropfen Piperidin versetzt. Es tritt Erwärmung, Gelbfärbung und fast vollständi-

ge Verflüssigung des Kolbeninhalts auf. Nun erhitzt man 2 Stunden im Ölbad auf 150° . Nach dem Erkalten wird das erstarrte braune Reaktionsgemisch aus Äthanol mit Aktivkohle umkristallisiert und liefert 3,2 g (63% d.Th.) farblose, lange, büschelförmige Stäbchen vom Schmelzpunkt $150,5^{\circ}$. In konz. Schwefelsäure löst sich der Halbester XVI mit gelber Farbe, die über Nacht keine Veränderung erfährt. In Äthanol ist er sehr gut, in 85-proz. Ameisensäure mäßig löslich.

$C_{12}H_{14}O_4S$	4,403 mg Substanz	9,152 mg CO_2	2,209 mg H_2O
(254,3)	Ber.	C 56,67	H 5,55
	Gef.	56,72	5,61

b) Durch partielle Verseifung von S-[β -Carbäthoxy-äthyl]-thiosalicylsäureäthylester (IV):

In 20 ml konz. Schwefelsäure werden 5,6 g (0,02 Mol) IV bei Raumtemperatur gelöst und über Nacht stehen gelassen. Anschließend gießt man die orangerote Lösung unter Umrühren auf zerstoßenes Eis und kristallisiert die ausgefallenen weißen Flocken aus 85-proz. Ameisensäure und dann nochmal aus Äthanol um. Ausbeute 1,5 g (29,5% d.Th.). Die Eigenschaften und der Schmelzpunkt sind die gleichen wie unter a). Der Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression.

S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVII)

a) Durch Anlagerung von Thiosalicylsäure an Crotonsäuremethylester:

4,6 g (0,03 Mol) Thiosalicylsäure und 3 g (0,03 Mol) Crotonsäuremethylester werden mit 20 Tropfen Piperidin versetzt. Außer einer schwachen Gelbfärbung tritt keine wahrnehmbare Reaktion ein. Das Reaktionsgemisch wird nun 1 1/2 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Dabei wird der Kolbeninhalt einheitlich flüssig und gelborange. Nach dem Entfernen des nicht-umgesetzten Crotonsäuremethylesters und des Piperidins mit Wasserdampf nimmt man die zähe, ölige Masse mit Methylenchlorid auf, trennt vom Wasser ab, trocknet mit wasserfreiem Natriumsulfat und destilliert das Lösungsmittel ab. Die anfallende zähe Masse wird, mit wenig Methanol verrührt, im Ace-

ton/Trockeneiskältebad kristallin. Beim anschließenden Lösen in wenig 85-proz. heißer Ameisensäure bleibt etwas gebildete Dithiosalicylsäure als unlöslicher Rückstand zurück und wird durch Absaugen abgetrennt. Die Lösung wird nun mit soviel Wasser versetzt, daß eine etwa 50-proz. Ameisensäure vorliegt. Dabei fallen nach anfänglicher Trübung farblose, rechteckige Platten vom Schmelzpunkt $97,5^{\circ}$ in 61,5-proz. Ausbeute (4,7 g) aus. In konz. Schwefelsäure löst sich der Halbest. XVII mit schwach gelber Farbe, die über Nacht gelborange wird. In Aceton und Methanol ist XVII in der Kälte sehr leicht, in Alkohol, Essigester und Methylchlorid leicht löslich; in Benzol und Wasser in der Kälte schwer und in der Hitze mäßig löslich.

$C_{12}H_{14}O_4S$	3,699 mg Substanz	7,700 mg CO_2	1,845 mg H_2O
(254,3)	Ber. C	56,67	H 5,55
	Gef.	56,81	5,58

b) Durch partielle Verseifung von S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-ethyl]-thiosalicylsäuremethylester (VI):

Zu 2,7 g (0,01 Mol) VI werden 10 ml konz. Schwefelsäure gegeben, die anfänglich gelborange Lösung mehrmals umgeschwenkt und über Nacht stehen gelassen. Am anderen Morgen gießt man die orangerote Lösung unter Umrühren in zerstoßenes Eis. Es fällt eine gelbliche Schmiere aus, die nach einiger Zeit fest wird. Nach 2-3 Stunden saugt man die feste Masse ab und kristallisiert aus 50-proz. Ameisensäure um. Die erhaltene Substanz schmilzt bei 97° , gibt mit dem Halbest. XVII keine Depression und besitzt auch sonst alle unter a) angeführten Eigenschaften. Ausbeute 1,4 g (55% d.Th.).

Bei der Neutralisation des schwefelsauren Filtrates mit Natronlauge erhält man 0,2 g S-Methyl-thiosalicylsäure, die nach dem Umkristallisieren aus Wasser bei 164° schmilzt (vgl. S. 98).

S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V)

a) Durch Anlagerung von Thiosalicylsäure an wäßrige Acrylsäure:

30,8 g (0,2 Mol) Thiosalicylsäure werden in einer Lösung von 8 g (0,2 Mol) Natriumhydroxyd in wenig Wasser gelöst und zu einer wäßrigen Lösung von 28,5 g 50,5-proz. Acrylsäure (entspricht 14,4 g (0,2 Mol) reiner Acrylsäure) und 8 g Natriumhydroxyd (0,2 Mol) gegeben. Anschließend erhitzt man am Rückfluß zum Sieden und gibt dann 10 Tropfen Piperidin zu. Im Abstand von einer Stunde werden noch dreimal je 10 Tropfen Piperidin zugegeben und das Reaktionsgemisch insgesamt 8 Stunden gekocht. Nach dem Erkalten wird die gelbe bis braune Lösung mit konz. Salzsäure angesäuert. Dabei fallen farblose Flocken aus, die abgesaugt, mehrmals mit Wasser gewaschen und getrocknet werden. Die trockene Substanz wird fein gepulvert, zweimal mit Benzol ausgekocht und jeweils heiß abgesaugt. Die in einer Ausbeute von 20,5 g (45,5% d.Th.) in Form farbloser Doppelpyramiden anfallende Säure V schmilzt nach dem Umkristallisieren aus 30-60-proz. Essigsäure oder Eisessig bei 193° x). Sie ist in Benzol, Methylenchlorid und kaltem Wasser unlöslich, in heißem Wasser, 30-60-proz. Essigsäure und Eisessig mäßig bis gut, in Methanol und Äthanol sehr gut löslich. Sie löst sich weiterhin in Natronlauge sowie in Natriumhydrogencarbonatlösung unter CO₂-Entwicklung. In konz. Schwefelsäure tritt gelbe Halochromiereaktion auf. Nach einigen Stunden erfolgt Farbvertiefung nach Orangerot. Aus der nach dem Auskochen heiß abgesaugten Benzolmutterlauge fällt beim Erkalten nichtumgesetzte Thiosalicylsäure aus, die wieder zu weiteren Umsetzungen verwendet werden kann.

b) Aus Thiosalicylsäure und β -Chlorpropionsäure:

Es wurde in Anlehnung an eine von P.Friedländer (32) beschriebenen Methode zur Darstellung der S-[β -Carboxy-methyl]-thiosalicylsäure gearbeitet.

3,1 g (0,02 Mol) Thiosalicylsäure werden in der berechneten Menge Natronlauge (0,02 Mol) gelöst, mit einer wäßrigen Lö-

x) F.Mayer u. C.Horst (16) geben einen Schmp. von 190° an.

sung von 2,2 g (0,02 Mol) β -Chlorpropionsäure versetzt und 15 Minuten im Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen säuert man mit konz. Salzsäure an, saugt die abgeschiedenen weißen Flokken ab und kristallisiert aus 60-proz. Essigsäure um. Man erhält V in einer Ausbeute von 77% d.Th. (3,5 g) mit einem Schmelzpunkt von 193°. Mit obiger Verbindung tritt keine Depression ein.

c) Durch Verseifen des S-[β -Cyano-äthyl]-thiosalicylsäuremethylesters (I):

4,4 g (0,02 Mol) I werden 4 Stunden am Rückfluß mit 40 ml konz. Salzsäure gekocht. Dabei scheidet sich ein fester, weißer Körper aus, der nach dem Abkühlen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 60-proz. Essigsäure umkristallisiert wird. Man erhält farblose Kristalle in einer Ausbeute von 4,25 g (94% d.Th.) die bei 193° schmelzen.

d) Durch Verseifen des S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylesters (II):

10,2 g (0,04 Mol) II werden 4 Stunden mit 100 ml konz. Salzsäure am Rückfluß gekocht. Ablauf der Reaktion und Aufarbeitung erfolgt wie unter c) angegeben. Ausbeute 8,7 g (96% d.Th.).

e) Durch Verseifen des S-[β -Cyano-äthyl]-thiosalicylsäureäthylesters (III):

2 g (0,0085 Mol) III werden wie unter c) und d) verseift. Ausbeute 88,5% d.Th. (1,7 g).

f) Durch Verseifen des S-[β -Carbäthoxy-äthyl]-thiosalicylsäureäthylesters (IV):

2,8 g (0,01 Mol) IV werden 5 Stunden mit 30 ml konz. Salzsäure unter mehrmaliger Zugabe einiger Milliliter frischer Salzsäure verseift und wie bei c) aufgearbeitet. Man erhält 2,2 g (97,5% d.Th.) der Säure V.

g) Durch Verseifen der S-[β -Cyano-äthyl]-thiosalicylsäure (XIV):

6,2 g (0,03 Mol) XIV werden wie unter f) 6 Stunden mit 40 ml konz. Salzsäure am Rückfluß verseift. Ausbeute 5,95 g (87,5% d.Th.).

h) Durch Verseifen der S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XV):

4,8 g (0,02 Mol) XV werden wie unter o) 4 Stunden mit 30 ml konz. Salzsäure verseift und geben 4,3 g (95% d.Th.) an V.

i) Durch Verseifen der S-[β -Carbäthoxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XVI):

2,55 g (0,01 Mol) XVI werden mit 20 ml konz. Salzsäure 5 Stunden am Rückfluß verseift und die abgeschiedenen Kristalle wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 2,2 g (97,5% d.Th.).

Die bei b) bis i) erhaltenen Substanzen besitzen sämtlich die unter a) angeführten Eigenschaften. Sie schmelzen alle bei 193° und geben untereinander keine Depression.

S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVIII)

a) Durch Anlagerung von Thiosalicylsäure an Crotonsäure:

15,4 g (0,1 Mol) Thiosalicylsäure und 8,6 g (0,1 Mol) Crotonsäure werden je in einer Lösung von 4 g (0,1 Mol) Natriumhydroxyd in wenig Wasser gelöst, zusammengegeben und zum Sieden erhitzt. Nun gibt man 20 Tropfen Piperidin zu. Im Abstand von einer Stunde fügt man noch zweimal je 10 Tropfen Piperidin zu und hält insgesamt 8 Stunden am Rückfluß im Sieden. Nach dem Erkalten säuert man die Reaktionslösung mit konz. Salzsäure an. Dabei scheidet sich eine zähflüssige Masse ab, die nach kurzem Erwärmen im heißen Wasserbad in farblose Flocken übergeht. Diese werden abgesaugt, mehrmals kräftig mit warmen Wasser ausgewaschen und getrocknet. Das trockene Rohprodukt wird fein gepulvert, zweimal mit Benzol ausgekocht und jeweils heiß abgesaugt. Die 18,9 g (78,8% d.Th.) der in Form eines farblosen Rückstandes anfallenden S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVIII) werden aus 30-proz. Essigsäure oder 85-proz. Ameisensäure umkristallisiert und geben farblose, derbe Kristalle vom Schmelzpunkt 129°. XVIII ist in Methanol und heißem Wasser gut, in Benzol, Cyclohexan und Methylenchlorid unlöslich. Als Dicarbonsäure löst sie sich in Natronlauge sowie in Natriumhydrogencarbonatlösung unter CO₂-Entwicklung. Mit konz. Schwefel-

säure tritt unter völliger Auflösung eine gelbe Halochromie auf, die in einigen Stunden nach Rotbraun übergeht.

$C_{11}H_{12}O_4S$	5,014 mg Substanz	10,170 mg CO_2	2,310 mg H_2O
(240,3)	10,007 mg Substanz	9,650 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 54,98	H 5,03	S 13,34
Gef.	55,35	5,16	13,24

b) Durch Verseifen des S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylesters (VI):

13,4 g (0,05 Mol) VI werden 15 Stunden mit 100 ml konz. Salzsäure kräftig am Rückfluß gekocht. Von Zeit zu Zeit gibt man etwas frische Salzsäure zu. Beim Erkalten scheiden sich farblose Kristalle ab, die abgesaugt, gewaschen und aus 85-proz. Ameisensäure oder 30-proz. Essigsäure umkristallisiert werden. Ausbeute 11,4 g (95% d.Th.), Schmp. 129° .

c) Durch Verseifen der S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVII):

2,55 g (0,01 Mol) XVII werden wie unter b) 5 Stunden mit 20 ml konz. Salzsäure verseift und geben aus 85-proz. Ameisensäure oder 30-proz. Essigsäure umkristallisiert 2,1 g (87,5% d.Th.) der Säure XVIII vom Schmelzpunkt 129° .

Die bei b) und c) erhaltenen Substanzen weisen die sämtlichen unter a) angeführten Eigenschaften auf, schmelzen bei 129° und geben untereinander beim Mischschmelzpunkt keine Depression.

S-[β -Carboxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XIX)

a) Durch Anlagerung von Thiosalicylsäure an Zimtsäure:

15,4 g (0,1 Mol) Thiosalicylsäure und 14,8 g (0,1 Mol) Zimtsäure werden in je einer Lösung von 4 g (0,1 Mol) Natriumhydroxyd in wenig Wasser gelöst, zusammengegeben und zum Sieden erhitzt. Nun gibt man 20 Tropfen und anschließend noch dreimal nach je einer Stunde 10 Tropfen Piperidin zu. Nach 14-stündigem Sieden läßt man abkühlen, säuert mit konz. Salzsäure an und erwärmt im Wasserbad, wobei die ausgefallene weiche Masse in schwach gelbgefärbte Flocken übergeht.

Diese werden abgesaugt, mit wenig 85-proz. Ameisensäure aufgekocht und vom unlöslichen Rückstand abgesaugt. Das Filtrat wird mit viel Wasser versetzt, die ausgefallenen Flocken abgesaugt, nochmal mit etwas weniger 85-proz. Ameisensäure als oben aufgekocht und der unlösliche Rückstand wiederum abgetrennt. Diesen Vorgang wiederholt man noch zweimal mit immer weniger Ameisensäure. Die sämtlichen Rückstände werden vereinigt und aus viel Ameisensäure oder Eisessig umkristallisiert. Man erhält die S-[β -Carboxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XIX) in Form farbloser, gedrungener Stäbchen vom Schmelzpunkt $212,5^{\circ}$. Ausbeute 17,5 g (57% d.Th.). XIX ist in Methanol, Essigester, Dioxan leicht, in Wasser, 85-proz. Ameisensäure und Eisessig in der Hitze mäßig bis schwer und in Cyclohexan unlöslich. In Natronlauge sowie in Natriumhydrogencarbonatlösung löst sich die Säure XIX bereits in der Kälte. Beim Versetzen mit konz. Schwefelsäure wird sie nicht vollständig gelöst. Neben Gelbfärbung tritt eine deutliche SO_2 -Entwicklung auf. Die Farbe vertieft sich über Nacht nach Braunorange.

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{S}$	3,489 mg Substanz	8,072 mg CO_2	1,457 mg H_2O
(302,3)	10,243 mg Substanz	7,860 mg BaSO_4	
Ber.	C 63,56	H 4,67	S 10,61
Gef.	63,14	4,67	10,54

b) Durch Verseifen des S-[β -Carbomethoxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylesters (VII):

3,3 g (0,01 Mol) VII werden mit 30 ml konz. Salzsäure unter wiederholter Salzsäurezugabe 7 Stunden kräftig am Rückfluß gekocht. Die sich abscheidende weiße Masse wird nach dem Erkalten abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 85-proz. Ameisensäure umkristallisiert. Ausbeute 3,0 g (99% d.Th.), Schmelzpunkt 212° .

c) Durch Verseifen des S-[β -Carbäthoxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäureäthylesters (VIII):

3,6 g (0,01 Mol) VIII werden, wie unter b) angegeben, 15 Stunden mit konz. Salzsäure verseift und geben 2,0 g (66% d.Th.) der Säure XIX vom Schmelzpunkt 212° .

Die bei b) und c) durch Verseifen der Ester erhaltenen Substanzen zeigen die gleichen unter a) angeführten Eigenschaften. Die Mischschmelzpunkte untereinander ergeben keine Depression.

S-[α,β -Dicarboxy-Äthyl]-thiosalicylsäure (XX)

a) Durch Anlagerung von Thiosalicylsäure an Maleinsäure:

15,4 g (0,1 Mol) Thiosalicylsäure werden in einer Lösung von 4 g (0,1 Mol) Natriumhydroxyd in wenig Wasser gelöst. Hierzu gibt man eine Lösung aus 11,6 g (0,1 Mol) Maleinsäure und 8 g (0,2 Mol) Natriumhydroxyd in wenig Wasser und erhitzt zum Sieden. Nun fügt man 10 Tropfen Piperidin zu und wiederholt dies im Abstand von je einer Stunde noch zweimal. Nach insgesamt 7stündigem Sieden am Rückfluß läßt man abkühlen, säuert mit konz. Salzsäure an, saugt die abgeschiedenen farblosen Flocken nach einiger Zeit ab und wäscht sie mit heißem Wasser. Das trockene Rohprodukt wird anschließend fein gepulvert, mit Benzol ausgekocht und heiß abgesaugt. Die als farbloser Rückstand in einer Ausbeute von 23,8 g (88% d.Th.) anfallende S-[α,β -Dicarboxy-Äthyl]-thiosalicylsäure (XX) liefert aus 50-proz. Essigsäure, halbkonz. Salzsäure oder destilliertem Wasser farblose, derbe Kristalle. Beim Schmelzpunkt von $186,5^{\circ}$ tritt Zersetzung ein. Die Tricarbonsäure XX ist in Methanol, Dioxan, Äthanol und Butanol sehr gut, in 50-proz. Essigsäure, halbkonz. Salzsäure und heißem Wasser gut und in Benzol unlöslich. Sie löst sich in Natronlauge sowie in Natriumhydrogencarbonatlösung unter CO_2 -Entwicklung. Mit konz. Schwefelsäure gibt sie eine hellgelbe Lösung, die sich über Nacht orangebraun färbt.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_6\text{S}$ (270,3)	3,274 mg Substanz	5,871 mg CO_2	1,091 mg H_2O
	9,808 mg Substanz	8,700 mg BaSO_4	
Ber.	C 48,88	H 3,73	S 11,86
Gef.	48,93	3,73	12,18

b) Durch Verseifen des S-[α,β -Dicarbomethoxy-Äthyl]-thiosalicylsäuremethylesters (IX):

9,4 g (0,03 Mol) IX werden 7 Stunden mit 100 ml konz.

Salzsäure am Rückfluß gekocht und nach dem Erkalten die ab-
geschiedene feste Masse abgesaugt. Aus halbkonz. Salzsäure
erhält man 4,4 g (54,5% d.Th.) XX. Schmp. u. Mischschmp. 186°.

S-[β-Cyano-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXI)

17,2 g (0,1 Mol) 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol und 5,3
g (0,1 Mol) frischdestilliertes Acrylnitril werden vermischt
und mit 15 Tropfen Piperidin versetzt. Dabei geht der gesamte
Kolbeninhalt unter starker Wärmeentwicklung in Lösung. Nach
dem Erkalten bringt man in einer Eis-Kochsalz-Kältemischung
alles zur Kristallisation. Der Thioäther XXI wird aus Metha-
nol oder Petroläther umkristallisiert und gibt 21,9 g (97%
d.Th.) farblose Säulen vom Schmelzpunkt 58°. Sie lösen sich
in konz. Schwefelsäure mit tiefblauer Farbe. Nach einigen Mi-
nuten färbt sich die Lösung langsam blaugrün, anschließend
tiefgrün, gelbgrün und schließlich gelbbraun.

C ₁₁ H ₁₂ NCIS (225,7)	4,262 mg Substanz	9,17 mg CO ₂	2,12 mg H ₂ O		
	4,168 mg Substanz	0,216 ml N ₂	(18°/735 mm)		
	43,198 mg Substanz	1,97 ml n/10 AgNO ₃			
	9,657 mg Substanz	10,060 mg BaSO ₄			
Ber.	C 58,52	H 5,36	N 6,20	Cl 15,71	S 14,21
Gef.	58,72	5,57	5,88	16,17	14,31

S-[β-Carboxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXII)

a) Durch Verseifen des S-[β-Cyano-äthyl]-4-chlor-3,6-dime-
thylphenyl-sulfids (XXI):

2,25 g (0,01 Mol) XXI werden 4 Stunden mit 30 ml konz.
Salzsäure am Rückfluß gekocht. Dabei wird von Zeit zu Zeit
etwas frische Salzsäure zugegeben. Nach dem Erkalten wird mit
Natronlauge ausgeschüttelt und von den sich abscheidenden
Flocken des nichtumgesetzten Nitrils XXI abgesaugt. Nach dem
Ansäuern scheiden sich farblose Flocken ab, die aus Petrol-
äther farblose, büschelförmige Stäbchen vom Schmelzpunkt 101°
liefern. Ausbeute 0,8 g (33% d.Th.). XXII gibt in konz.
Schwefelsäure eine violette Halochromiereaktion, die rasch
in ein intensives Rot umschlägt. Die Säure XXII löst sich in

kalter Natronlauge und in Natriumhydrogencarbonatlösung unter CO_2 -Entwicklung. In Methanol ist sie sehr gut löslich.

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{ClS}$ (244,7)	4,248 mg Substanz	8,41 mg CO_2	2,07 mg H_2O
	33,381 mg Substanz	1,36 ml n/10 AgNO_3	
	9,408 mg Substanz	9,120 mg BaSO_4	
Ber.	C 53,98	H 5,35	Cl 14,49 S 13,10
Gef.	54,03	5,45	14,45 13,31

b) Durch Verseifen des S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfids (XXIII):

2,6 g (0,01 Mol) XXIII werden mit 30 ml konz. Salzsäure 5 Stunden am Rückfluß kräftig gekocht. Nach dem Erkalten wird die ausgeschiedene feste Substanz abgesaugt und liefert aus Petroläther umkristallisiert 2,4 g (98% d.Th.) der unter a) beschriebenen Säure XXII. Schmp. u. Mischschmp. 101° .

S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethyl-phenyl-sulfid (XXIII)

Man vermischt 17,2 g (0,1 Mol) pulverisiertes 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol mit 8,6 g (0,1 Mol) frischdestilliertem Acrylsäuremethylester und gibt 15 Tropfen Piperidin zu. Unter starker Erwärmung bildet sich eine klare, gelbe Lösung, die beim Erkalten völlig kristallin wird. Man kristallisiert aus Methanol um und erhält 24,6 g (95% d.Th.) des Thioäthers XXIII in Form farbloser Kristallbrocken vom Schmelzpunkt $41,5^\circ$. In konz. Schwefelsäure löst er sich mit kornblumenblauer Farbe, die nach 1-2 Minuten in ein leuchtendes Rot übergeht.

$\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{ClS}$ (258,8)	4,502 mg Substanz	9,19 mg CO_2	2,36 mg H_2O
	58,030 mg Substanz	2,31 ml n/10 AgNO_3	
	10,435 mg Substanz	9,540 mg BaSO_4	
Ber.	C 55,70	H 5,84	Cl 13,70 S 12,39
Gef.	55,71	5,87	14,11 12,56

S-[8-Carbomethoxy-4-methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIV)

17,2 g (0,1 Mol) 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol und 10 g (0,1 Mol) Crotonsäuremethylester werden zusammengegeben, unter Umschwenken mit 15 Tropfen Piperidin versetzt und 3 Stunden im Ölbad auf 150° erhitzt. Anschließend wird das rote, zähflüssige Rohprodukt an der Ölpumpe rektifiziert. Nach geringem Vorlauf geht bei 120°/0,05 mm ein farbloses Öl über. Ausbeute 21 g (77% d.Th.). Mit konz. Schwefelsäure tritt sofort eine kirschrote Halochromiereaktion auf.

$C_{15}H_{17}O_2ClS$	4,021 mg Substanz	8,436 mg CO_2	2,212 mg H_2O
(272,8)	11,979 mg Substanz	6,410 mg $AgCl$	
Ber.	C 57,23	H 6,28	Cl 13,00
Gef.	57,26	6,16	13,23

S-[8-Carboxy-4-methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXV)

a) Durch Verseifen des S-[8-Carbomethoxy-4-methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfids (XXIV):

2,7 g (0,01 Mol) XXIV werden 17 Stunden am Rückfluß mit 30 ml konz. Salzsäure unter wiederholter Zugabe geringer Mengen derselben gekocht. Das nach dem Erkalten abgeschüttelte Öl wird in Äther aufgenommen und mehrmals kräftig mit halbkonz. Sodalösung durchgeschüttelt. Die Sodalösung wird anschließend angesäuert, mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die Methylenchloridschicht mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhält man aus dem anfallenden farblosen Öl durch Impfen 1,4 g (54% d.Th.) einer farblosen, kristallinen Masse, die aus 85-proz. Ameisensäure in Form farbloser Blättchen vom Schmelzpunkt 51,5° anfällt. Mit konz. Schwefelsäure erhält man sofort eine kirschrote Lösung. XXV ist in Methanol, Petroläther, Chloroform, Dioxan, Benzol und Toluol äußerst gut und in 85-proz. Ameisensäure mäßig löslich.

$C_{12}H_{15}O_2ClS$ (258,8)	4,080 mg Substanz	8,361 mg CO_2	2,120 mg H_2O
	9,094 mg Substanz	8,350 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 55,69	H 5,85	S 12,39
Gef.	55,92	5,82	12,61

b) Durch Anlagerung von 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol an Crotonsäure:

17,2 g (0,1 Mol) 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol werden in 50 ml wäßrigem Glykol (1:1) gelöst und zu einer Lösung von 8,6 g (0,1 Mol) Crotonsäure und 4 g (0,1 Mol) Natriumhydroxyd in wenig Wasser gegeben. Nun erhitzt man am Rückfluß zum Sieden, gibt dann 10 Tropfen Piperidin zu und wiederholt diese Piperidinzugabe im Abstand von 30 Minuten noch dreimal. Nach insgesamt 9 Stunden läßt man abkühlen, säuert mit konz. Salzsäure an und dekantiert die wäßrige Lösung vom abgeschiedenen zähen, farblosen Schleim ab. Aus dem Rohprodukt entfernt man das nichtumgesetzte Thiophenol durch Wasserdampfdestillation. Der nichtflüchtige Rückstand wird in Methylenechlorid aufgenommen, zur Entfernung der Crotonsäure mehrmals kräftig mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erhält man ein farbloses Öl, das nach einiger Zeit kristallin wird. Die Säure XXV fällt in einer Ausbeute von 77% d.Th. (19,9 g) an und zeigt die unter a) aufgeführten Eigenschaften. Schmp. u. Mischschmp. 51,5°.

S-[β -Carbomethoxy- α -phenyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXVI)

17,2 g (0,1 Mol) 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol und 16,2 g (0,1 Mol) Zimtsäuremethylester werden zusammengegeben und mit 20 Tropfen Piperidin versetzt. Anschließend wird im Ölbad 2 Stunden auf 150° erhitzt. Nach dem Erkalten entfernt man die nichtumgesetzten Ausgangsprodukte durch Wasserdampfdestillation, nimmt den nichtflüchtigen Rückstand in Methylenechlorid auf, wäscht mit Wasser und trocknet anschließend über Natriumsulfat. Das nach dem Entfernen des Lösungsmittels hinterbleibende Öl wird nach einigen Tagen beim Stehen

an der Luft kristallin. Ausbeute 31,6 g (94,5% d.Th.) Durch Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Stäbchen, die bei 48° schmelzen. In konz. Schwefelsäure lösen sie sich nur teilweise mit schwach gelber Farbe. Über Nacht entsteht eine olivgrüne Suspension, die einen starken Geruch nach Schwefeldioxyd besitzt.

$C_{18}H_{19}O_2ClS$	3,711 mg Substanz	8,757 mg CO_2	1,949 mg H_2O
(334,9)	11,231 mg Substanz	4,790 mg AgCl	
	9,749 mg Substanz	6,870 mg $BaSO_4$	
Ber. C	64,56	H 5,72	Cl 10,59 S 9,58
Gef.	64,40	5,88	10,55 9,68

S-[β -Carboxy- α -phenyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethyl-phenyl-sulfid (XXVII)

16,75 g (0,05 Mol) XXVI werden mit 100 ml konz. Salzsäure wie üblich 9 Stunden verseift. Nach dem Erkalten scheidet sich eine zähe Masse ab, die in Methylenchlorid aufgenommen wird. Beim Ausschütteln der Methylenchloridschicht mit Soda-lösung fallen farblose Flocken aus, die abgesaugt werden. Sie lassen sich aus 85-proz. Ameisensäure umkristallisieren und geben farblose Stäbchen, die bei 142° schmelzen. Ausbeute 9,4 g (58,5% d.Th.). In konz. Schwefelsäure verhalten sie sich genauso wie der Ester XXVI. Aus der sodaalkalischen, wäßrigen Schicht des Filtrates erhält man nach dem Ansäuern nur noch eine ganz leichte Trübung. Aus der Methylenchlorid-schicht läßt sich der nichtumgesetzte Ester XXVI zurückerhalten.

$C_{17}H_{17}O_2ClS$	3,598 mg Substanz	8,397 mg CO_2	1,739 mg H_2O
(320,8)	9,844 mg Substanz	7,040 mg $BaSO_4$	
Ber. C	63,64	H 5,34	S 10,00
Gef. .	63,69	5,41	9,82

Fumarsäuredimethylester

50 g (0,43 Mol) Fumarsäure werden in einem 500 ml-Schliffkolben mit Rückflußkühler in 300 ml absolutem Methanol kurz

aufgekocht und dann 15 ml konz. Schwefelsäure vorsichtig zugegeben. Man kocht nun 4 Stunden am Rückfluß und gießt die noch warme Lösung anschließend in 500 ml Wasser, wobei der Ester sofort als dicker, weißer Niederschlag ausfällt. Nach einigem Stehen wird scharf abgesaugt, einige Male mit kaltem Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Der Ester fällt mit 60 g (95% d.Th.) Ausbeute vom Schmelzpunkt 101° an. Er kann aus Äthanol umkristallisiert werden, ist jedoch für die meisten Verwendungszwecke bereits rein genug.

S-[α , β -Dicarbomethoxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethyl-phenyl-sulfid (XXVIII)

a) Durch Addition von 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol an Maleinsäuredimethylester:

Ein Gemisch von 8,6 g (0,05 Mol) pulverisiertem 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol und 7,2 g (0,05 Mol) Maleinsäuredimethylester wird mit 15 Tropfen Piperidin versetzt. Der Kolbeninhalt löst sich dabei unter starker Erwärmung zu einer klaren, gelben Flüssigkeit auf. Beim Erkalten erstarrt diese zu farblosen Kristallen, die sich aus Methanol oder Petroläther umkristallisieren lassen und in kurzen, gedrunghenen Stäbchen vom Schmp. $50,5^{\circ}$ anfallen. Ausbeute 15 g (95% d.Th.). XXVIII löst sich in konz. Schwefelsäure farblos und zeigt erst beim Stehen über Nacht orangerote Halochromie.

$C_{14}H_{17}O_4ClS$	4,835 mg Substanz	9,435 mg CO_2	2,380 mg H_2O
(316,8)	48,281 mg Substanz	1,57 ml n/10 $AgNO_3$	
	9,083 mg Substanz	6,750 mg $BaSO_4$	
Ber. C	53,07	H 5,41	Cl 11,19 S 10,12
Gef.	53,25	5,51	11,53 10,21

b) Durch Addition von 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol an Fumarsäuredimethylester:

Die gleichen äquimolaren Mengen an 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol und Fumarsäuredimethylester werden in 30 ml Benzol gelöst, mit 15 Tropfen Piperidin versetzt und 5 Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Benzols erhält man einen kristallinen Rückstand, der wie oben umkri-

stallisiert wird. Ausbeute 14,3 g (90% d.Th.), Schmp. 50,5°. Die Eigenschaften gleichen den unter a) angegebenen. Der Mischschmelzpunkt gibt keine Depression.

S-[α,β -Dicarboxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethyl-phenyl-sulfid (XXIX)

15,8 g (0,05 Mol) XXVIII werden mit 100 ml konz. Salzsäure 20 Stunden am Rückfluß kräftig gekocht. Dabei gibt man von Zeit zu Zeit etwas frische Salzsäure zu. Nach dem Erkalten wird die abgeschiedene farblose Masse abgesaugt und aus 85-proz. Ameisensäure umkristallisiert. Die Säure XXIX fällt dabei mit 14,2 g (98% d.Th.) in Form farbloser Rauten in Kristalldrusen an, die bei 178° schmelzen und im Vakuum sublimierbar sind. In konz. Schwefelsäure lösen sie sich farblos. Die Lösung wird nach einigen Minuten rosa und über Nacht rot.

$C_{12}H_{13}O_4ClS$ (288,7)	4,071 mg Substanz	7,422 mg CO_2	1,767 mg H_2O
	9,949 mg Substanz	8,020 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 49,92	H 4,53	S 11,11
Gef.	49,75	4,85	11,07

α,α -Bis-[o-carbomethoxy-phenylmercapto]-bernsteinsäuredimethylester (XXX)

6,7 g (0,04 Mol) Thiosalicylsäuremethylester und 5,7 g (0,04 Mol) Acetylendicarbonsäuredimethylester werden zusammengegeben und mit 30 ml Benzol verdünnt. Nun gibt man 5 Tropfen Piperidin zu. Dabei tritt Gelbfärbung und Erwärmung auf. Die Reaktionslösung wird anschließend 2 Stunden am Rückfluß erhitzt und dann das Benzol ungefähr zu 2/3 abgedampft. Beim Erkalten fallen farblose Kristalle aus, die abgesaugt werden und sich aus Benzol in Form sechsseitiger Kristalle umkristallisieren lassen. Sie schmelzen bei 165° und lösen sich in konz. Schwefelsäure farblos. Beim Stehen über Nacht färbt sich diese Lösung orangerot. XXX ist in Dioxan sowie Benzol gut, in Aceton mäßig und in Methanol sowie Cyclohexan unlöslich. Die Ausbeute von 1,9 g beträgt, bezogen auf den eingesetzten Thiosalicylsäuremethylester, 20% d.Th.

$C_{22}H_{22}O_6S_2$ 10,136 mg Substanz 1,235 mg H_2 1,779 mg H_2O
 (478,5) 3,900 mg $BaSO_4$

Ber.	C	55,21	H	4,63	S	13,40
Gef.		55,22		4,69		13,41

[o-Carbomethoxy-phenylmercapto]-maleinsäuredime-
thylester (XXXI)

Aus dem benzolischen Filtrat des vorigen Ansatzes wird das Lösungsmittel vollkommen entfernt. Es hinterbleibt ein gelbes Öl, das an der Ölpumpe rektifiziert wird und in der gleichen Farbe bei $155^\circ/0,01$ mm übergeht. Die Ausbeute liegt bei 53% d. Th. (6,6 g). Mit konz. Schwefelsäure bildet sich über Nacht eine rotbraune Lösung. Sodaalkalische Permanganatlösung wird sofort entfärbt.

$C_{14}H_{14}O_6S$ 3,769 mg Substanz 7,541 mg CO_2 1,528 mg H_2O
 (310,3) 11,147 mg Substanz 8,300 mg $BaSO_4$

Ber.	C	54,18	H	4,55	S	10,33
Gef.		54,60		4,54		10,23

Versuche zur Darstellung von [o-Carboxy-phenylmercapto]-
maleinsäure

a) Durch Verseifung von [o-Carbomethoxy-phenylmercapto]-maleinsäuredimethylester (XXXI):

3,1 g (0,01 Mol) XXXI werden mit 30 ml konz. Salzsäure 8 Stunden am Rückfluß erhitzt und die nach dem Erkalten ausgefallene farblose Masse abgesaugt. Aus 85-proz. Ameisensäure erhält man farblose Kristallbrocken (2 g), die bei 185° zu erweichen beginnen und sich bei ungefähr 210° unter Gasentwicklung und Braunfärbung zersetzen. Sodaalkalische Permanganatlösung entfärben sie sofort. Mit konz. Schwefelsäure entsteht eine farblose Lösung, die über Nacht rotviolett wird.

b) Durch Anlagerung von Thiosalicylsäure an das Monokaliumsalz der Acetylendicarbonsäure:

15,4 g (0,1 Mol) Thiosalicylsäure werden in einer Lösung

von 4 g (0,1 Mol) Natriumhydroxyd in wenig Wasser gelöst und zu einer wäßrigen Lösung von 15,2 g (0,1 Mol) Monokaliumsalz der Acetylendicarbonsäure in 4 g Natriumhydroxyd gegeben. Man gibt nun 20 Tropfen Piperidin zu, erhitzt am Rückfluß zum Sieden, fügt nochmal 10 Tropfen Piperidin zu und läßt die Reaktionslösung 4 Stunden am Sieden. Anschließend wird abgekühlt, mit Salzsäure angesäuert und die ausgefallenen, schwach gelbgefärbten Flocken nach einiger Zeit abgesaugt. Aus 85-proz. Ameisensäure erhält man 16,1 g farblose Kristallbrocken, die bei 185° zu erweichen beginnen und sich ebenfalls bei etwa 210° zersetzen. Beim Mischschmelzpunkt mit der unter a) erhaltenen Verbindung tritt bei 185° Erweichung ein.

Tricarbonsäure

$C_{11}H_8O_6S$ (268,2) Ber. C 49,25 H 3,01 S 11,95

Anhydrid

$C_{11}H_6O_5S$ (250,2) Ber. C 52,80 H 2,42 S 12,82

4,471 mg Substanz 8,465 mg CO_2 1,578 mg H_2O

9,403 mg Substanz 10,740 mg $BaSO_4$

Gef. C 51,66 H 3,95 S 15,69

1- Thiochromanon-(4)-2,4-dinitrophenylhydrazon

Der Ringschluß nach Dieckmann wurde in Anlehnung an die Vorschrift im Houben-Weyl (43) durchgeführt.

25,4 g (0,1 Mol) S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (II) werden in 100 ml trockenem Toluol gelöst. Diese Lösung läßt man im Verlauf von 1-2 Stunden unter Rühren und vorsichtigem Erhitzen zu 3,5 g (1,5-fache äquimolare Menge) pulvr. Natrium in 100 ml abs. Toluol zutropfen, wobei man der Lösung anfangs eine Spur Methanol zusetzt. Anschließend wird 10 Stunden am Rückfluß gekocht und 24 Stunden stehen gelassen. Dann trägt man das ganze Reaktionsgemisch vorsichtig in mit zerstoßenem Eis versetzte, verdünnte Schwefelsäure ein, nimmt in Toluol auf, wäscht die Toluol-schicht mit Wasser neutral und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Toluols nimmt man die zurückbleibende übelriechende, zähe, harzige Masse in Methanol auf und

erhält im Aceton/ CO_2 -Kältebad neben etwas Ausgangssubstanz II hauptsächlich S-Methyl-thiosalicylsäuremethylester vom Schmp. 67° ; der Mischschmp. mit II liegt bei 48° . Aus der Mutterlauge fallen beim Versetzen mit 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung orangefarbene Stäbchen in äußerst geringer Ausbeute an. Dieses Thiochromanon-(4)-2,4-dinitrophenylhydrazon läßt sich aus Butylacetat umkristallisieren. Die orangefarbenen Stäbchen schmelzen bei 243° .

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_4\text{S}$	3,930 mg Substanz	7,490 mg CO_2	1,230 mg H_2O
(344,3)	3,985 mg Substanz	0,576 ml N_2	(25,5°/737 mm)
Ber.	C 52,32	H 3,51	N 16,27
Gef.	52,01	3,50	16,05

Rund 60-70% der eingesetzten Menge fallen beim Einengen des Methanolfiltrates wiederum als übelriechende, zähe, harzige Masse an.

Die gleichen Ergebnisse treten auf, wenn man das Reaktionsgemisch nach Entfernen des Toluols am Wasserstrahlvakuum rektifiziert. Dabei geht bei $150^\circ/20$ mm ein gelbes Öl über, aus dem sich etwas Ausgangssubstanz, S-Methyl-thiosalicylsäuremethylester und aus der Mutterlauge das obige 2,4-Dinitrophenylhydrazon gewinnen läßt. Wiederum 60-70% der Gesamtmenge bleiben als nichtdestillierbares Harz zurück.

8-Carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXII)

Durch Ringschluß von S-[β -Carboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (V)

a) mit konz. Schwefelsäure:

1. 4,5 g (0,02 Mol) V werden bei Raumtemperatur in 20 ml konz. Schwefelsäure gelöst und über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Morgen tropft man die orangefarbene Lösung in zerstoßenes Eis, läßt 2 Stunden stehen und saugt die gebildeten Flocken ab. Diese werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Soxhlet 2 Tage mit Benzol extrahiert. Nach dem Verdampfen des Benzols erhält man 1,9 g (45,5% d.Th.) 8-Carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXII), das aus Methanol oder 60-proz. Essigsäure in Form farbloser, langer Stäbchen vom

Schmelzpunkt 224° anfällt.

2. 4,5 g (0,02 Mol) V werden in 20 ml konz. Schwefelsäure gegeben und unter wiederholtem Umschwenken 25-30 Minuten im $50-60^{\circ}$ heißen Wasserbad stehen gelassen. Die Aufarbeitung nach dem Erkalten erfolgt wie bei 1. Ausbeute 3 g (72% d.Th.).

Das 8-Carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXII) ist in Methanol, Äthanol, Essigester, Dioxan, Benzol und Äther gut, in Methylenchlorid mäßig und in Cyclohexan praktisch unlöslich. In Natronlauge und in Natriumhydrogencarbonatlösung löst es sich bereits in der Kälte gut. Mit konz. Schwefelsäure tritt sofort eine orangerote Lösung auf. Ferner gibt es ein orange-farbenes 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Mit Eisen-III-chlorid tritt keine Farbreaktion auf, sodaalkalische Permanganatlösung wird nicht entfärbt.

$C_{10}H_8O_3S$ (208,2)	5,270 mg Substanz	11,150 mg CO_2	1,930 mg H_2O
	10,474 mg Substanz	11,930 mg $BaSO_4$	
	Ber. C 57,68	H 3,87	S 15,40
	Gef. 57,73	4,10	15,64

b) mit sirupöser Phosphorsäure:

40 ml konz. Phosphorsäure ($d = 1,8$) und 62 g Phosphorpent-oxd werden unter Feuchtigkeitsschluß und Rühren 2 Stunden im siedenden Wasserbad vermischt. Anschließend gibt man 9,05 g (0,04 Mol) V zu und läßt das Reaktionsgemisch nochmal unter Rühren 2 Stunden im siedenden Wasserbad. Nach dem Erkalten gießt man die rote, klare Lösung in zerstoßenes Eis und arbeitet wie unter a) auf. Ausbeute 4,3 g (51,5% d.Th.). Der Extraktionsrückstand ist nichtumgesetztes Ausgangsprodukt.

c) mit wasserfreier Flußsäure:

22,6 g (0,1 Mol) V werden in einer verschließbaren Polyäthylenflasche mit 120 ml wasserfreier Flußsäure übergossen und unter leichtem Verschuß 24 Stunden an einem kühlen Ort stehen gelassen. Nun wird die orangebraune, klare Lösung in zerstoßenes Eis gegossen und wie üblich aufgearbeitet. Ausbeute 19,2 g (92% d.Th.).

d) mit Acetylchlorid:

4,5 g (0,02 Mol) V werden mit 30 ml frischdestilliertem

Acetylchlorid und 5 Tropfen konz. Schwefelsäure 15 Minuten am Rückfluß erhitzt, das Acetylchlorid abdestilliert und der braune Rückstand im Eisbad gekühlt. Dann fügt man unter guter Kühlung und Rühren 15 ml konz. Schwefelsäure langsam zu, läßt weitere 15 Minuten im Eisbad stehen und tropft die tiefrote Lösung in zerstoßenes Eis. Die ausgefallenen, schwach orangegefärbten Flocken werden wie bisher aufgearbeitet. Dabei bleibt der größte Teil als unlöslicher Rückstand zurück, der sich bei 340° langsam schwarz färbt.

Bei a) bis d) Schmp. und Mischschmp. 224° .

2,4-Dinitrophenylhydrazon

0,5 g (0,0025 Mol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin werden in 2,5 ml konz. Schwefelsäure unter Erwärmen gelöst und dann vorsichtig mit 20 ml Methanol versetzt. Zu der warmen Lösung gibt man eine Lösung von 0,5 g (0,0025 Mol) XXXII in 5 ml Methanol. Nach einigen Stunden kristallisiert das 2,4-Dinitrophenylhydrazon aus. Die orangefarbenen Stäbchen werden abgesaugt, noch zweimal mit 2,5 ml konz. Schwefelsäure in 20 ml Methanol, anschließend zweimal mit Methanol und zuletzt mit destilliertem Wasser ausgekocht. Schmp. 279° (u. Zers.).

$C_{16}H_{12}O_6N_4S$	2,412 mg Substanz	0,313 ml N_2 ($23^{\circ}/742$ mm)
(388,3)	Ber. N	14,43
	Gef.	14,61

8-Carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (XXXIII)

4,2 g (0,02 Mol) XXXII werden in etwa 50 ml Methanol gelöst und in der Hitze mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Nach der Sättigung läßt man noch eine Stunde am Rückfluß sieden. Dabei leitet man einen schwachen Strom HCl-Gas ein. Nun werden Methanol und HCl-Gas weitgehend abgedampft, das hinterbleibende farblose Öl in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend destilliert man das Lösungsmittel ab und kristallisiert die angefallene Kristallmasse aus wenig Methanol um. Man erhält farblose Platten, die bei 68° schmelzen. Sie

sind in Methanol sehr gut, in Cyclohexan gut und in Petrol-
äther wenig löslich. Konz. Schwefelsäure gibt eine orange-
farbene Halochromie. Ausbeute 3,6 g (81% d.Th.).

$C_{11}H_{10}O_3S$ (222,3)	2,888 mg Substanz	6,308 mg CO_2	1,125 mg H_2O
	9,805 mg Substanz	10,180 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 59,44	H 4,53	S 14,43
Gef.	59,61	4,36	14,26

2,4-Dinitrophenylhydrazon

0,5 g (0,0025 Mol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin werden in 2,5
ml konz. Schwefelsäure gelöst, vorsichtig mit 20 ml Methanol
und anschließend mit einer Lösung von 0,55 g (0,0025 Mol)
XXXIII in 10 ml Methanol versetzt. Die nach einigen Stunden
ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Methanol gewa-
schen und aus Butylacetat umkristallisiert. Die orangeroten
Nadeln schmelzen bei 210° . Ausbeute 0,95 g (94,5% d.Th.).

$C_{17}H_{14}O_6N_4S$ (402,4)	2,642 mg Substanz	0,332 ml N_2 ($24^{\circ}/735$ mm)
	Ber.	N 13,92
	Gef.	13,97

Sulfon des 8-Carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (XXXIV)

Zu 2,2 g (0,01 Mol) XXXIII werden 10 ml Eisessig und 6 ml
30-proz. Wasserstoffperoxyd gegeben. Man bringt das Reaktions-
gemisch 1/2 Stunde ins siedende Wasserbad und versetzt an-
schließend mit viel Wasser. Aus der anfangs trüben Lösung
scheidet sich nach einiger Zeit ein farbloser Körper ab, der
abgesaugt wird und aus Methanol 1,8 g (71% d.Th.) farblose,
gedrungene Stäbchen vom Schmelzpunkt 126° gibt. In konz.
Schwefelsäure löst sich das Sulfon XXXIV farblos.

$C_{11}H_{10}O_5S$ (254,3)	4,221 mg Substanz	8,034 mg CO_2	1,490 mg H_2O
	Ber.	C 51,96	H 3,97
	Gef.	51,94	3,95

2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXV)

I. Durch Ringschluß von S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVIII)

a) mit konz. Schwefelsäure:

1. 4,8 g (0,02 Mol) XVIII werden bei Raumtemperatur in 20 ml konz. Schwefelsäure gelöst und über Nacht stehen gelassen. Am anderen Morgen gießt man die braunrote Lösung vorsichtig in zerstoßenes Eis, saugt nach 2 Stunden die ausgefallenen, schwach lilaroten Flocken ab, wäscht sie mit Wasser und extrahiert nach dem Trocknen 1 Tag mit Methylenchlorid. Nach dem Entfernen des Methylenchlorids erhält man aus Äthanol 3,35 g (75,5% d.Th.) farblose, verfilzte Stäbchen, die bei 205,5° schmelzen.

2. 4,8 g (0,02 Mol) XVIII werden mit 20 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 25-30 Minuten im 50-60° heißen Wasserbad unter wiederholtem Umschwenken erwärmt. Die Aufarbeitung nach dem Erkalten erfolgt wie bei 1. Ausbeute 4,15 g (93,5% d.Th.).

Das 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXV) löst sich in Methanol und Aceton sehr gut, in Äthanol, Essigester, Methylenchlorid gut und in Benzol sowie Wasser mäßig. Es ist im Vakuum sublimierbar und gibt sonst genau die gleichen Reaktionen wie die Thiochromanoncarbonsäure XXXII.

$C_{11}H_{10}O_3S$ (222,3)	4,748 mg Substanz	10,305 mg CO_2	1,840 mg H_2O
	9,780 mg Substanz	10,410 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 59,44	H 4,53	S 14,43
Gef.	59,23	4,34	14,62

b) mit wasserfreier Flußsäure:

4,8 g (0,02 Mol) XVIII werden in einer verschließbaren Polyäthylenflasche mit 50 ml wasserfreier Flußsäure übergossen und unter leichtem Verschuß 24 Stunden kühl aufbewahrt. Anschließend wird die Flußsäure abgedunstet, der feste, grüngefärbte Rückstand mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält 3,75 g (84,5% d.Th.) farblose, verfilzte Stäbchen. Schmp. und Mischschmp. 205°.

II. Durch Einwirkung von konz. Schwefelsäure auf S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäuremethylester (VI):

Die während der Darstellung der S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XVII) bei b) (S. 100) anfallende ameisensaure Mutterlauge wird bei etwa 60° mit Essigester mehrmals ausgeschüttelt. Die Auszüge werden vereinigt, mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der feste Rückstand aus Äthanol umkristallisiert und gibt 0,25 g (11,2% d. Th.) der Substanz XXXV vom Schmp. 205°, Mischschmp. 205°.

2,4-Dinitrophenylhydrazon

0,55 g (0,0025 Mol) XXXV in 10 ml Methanol werden in die entsprechende Menge der üblichen 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung gegeben, der orangerote Niederschlag nach einigen Stunden abgesaugt, gewaschen und aus Butylacetat umkristallisiert. Die 0,9 g (90% d. Th.) orangeroten, schiffchenförmigen Kristalle schmelzen bei 267°.

$C_{17}H_{14}O_6N_4S$	2,406 mg Substanz	0,295 ml N_2 (21,5°/735 mm)
(402,4)	Ber. N	13,92
	Gef.	13,74

Sulfon des 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanons-(4) (XXXVI)

2,2 g (0,01 Mol) XXXV werden mit 10 ml Eisessig und 6 ml Perhydrol versetzt, eine Stunde im siedenden Wasserbad erwärmt und anschließend in viel Wasser gegossen. Nach Zugabe einiger Tropfen konz. Salzsäure fallen farblose Flocken aus, die aus Methanol umkristallisiert werden und 2,2 g (86,5% d. Th.) farblose, rechteckige Blättchen vom Schmelzpunkt 232° geben. Sie lösen sich in konz. Schwefelsäure farblos.

$C_{11}H_{10}O_5S$	4,010 mg Substanz	7,617 mg CO_2	1,430 mg H_2O
(254,3)	Ber. C	51,96	H 3,97
	Gef.	51,84	3,99

2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (XXXVII)

8,9 g (0,04 Mol) XXXV werden in 100 ml Methanol gelöst, in der Hitze mit Chlorwasserstoffgas gesättigt und anschließend noch 1 1/2 Stunden unter schwachem Einleiten von HCl-Gas am Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird nun weitgehend abgedampft, der ölige Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der kristalline Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 8,4 g (89% d.Th.) farblose, prismatische Stäbchen, die bei 67° schmelzen. Sie geben ein orangegelbes 2,4-Dinitrophenylhydrazon und lösen sich in konz. Schwefelsäure mit orangefarbener Farbe. XXXVII ist in Methanol sowie Cyclohexan leicht und in Petroläther mäßig löslich.

$C_{12}H_{12}O_3S$	3,538 mg Substanz	7,919 mg CO_2	1,653 mg H_2O
(236,3)	Ber.	C 60,99	H 5,12
	Gef.	61,08	5,23

2,4-Dinitrophenylhydrazon

0,59 g (0,0025 Mol) XXXVII geben in 10 ml Methanol gelöst mit der erforderlichen Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin 1,0 g (96% d.Th.) orangegelbe Kristalle, die aus Butylacetat in Form von Stäbchen anfallen und bei 227° schmelzen.

$C_{18}H_{16}O_6N_4S$	3,533 mg Substanz	0,430 ml N_2 (24°/735 mm)
(416,4)	Ber.	N 13,46
	Gef.	13,53

Sulfon des 2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (XXXVIII)

4,7 g (0,02 Mol) XXXVII werden mit 20 ml Eisessig und 12 ml Perhydrol eine Stunde im siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend in viel Wasser gegossen. Die ausgefallenen farblosen Flocken werden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 4,8 g (89,5% d.Th.) farblose Stäbchen, die bei 163° schmelzen und in konz. Schwefelsäure ohne Halochromie löslich sind.

$C_{12}H_{12}O_5S$	4,226 mg Substanz	8,267 mg CO_2	1,645 mg H_2O
(268,3)	Ber.	C 53,72	H 4,51
	Gef.	53,39	4,36

2,4-Dinitrophenylhydrazon

0,67 g (0,0025 Mol) XXXVIII geben, wie üblich behandelt, 0,9 g (80% d.Th.) 2,4-Dinitrophenylhydrazon, das aus Butylacetat in Form orangegelber, kurzer Stäbchen vom Schmelzpunkt 220° anfällt.

$C_{18}H_{16}O_8N_4S$	2,739 mg Substanz	0,299 ml N_2 ($23^\circ/735$ mm)
(448,4)	Ber.	N 12,50
	Gef.	12,18

5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XXXIX)

I. Durch Ringschluß von S-[β -Carboxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXII)

a) mit konz. Schwefelsäure:

1. 2,45 g (0,01 Mol) XXII werden in 10 ml konz. Schwefelsäure gelöst. Die violette Lösung schlägt rasch in ein tiefes Rot um. Man läßt über Nacht stehen und arbeitet anschließend wie üblich auf. Die aus Methanol oder Petroläther umkristallisierten Flocken geben 1,85 g (82% d.Th.) farblose Stäbchen, die bei 68° schmelzen.

2. 9,8 g (0,04 Mol) XXII werden mit 20 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 20 Minuten im 50° heißen Wasserbad unter Umschwenken erhitzt. Nach dem Aufarbeiten erhält man 8,1 g (89% d.Th.) Ausbeute.

XXXIX löst sich in konz. Schwefelsäure mit tiefroter Farbe, liefert ein orangefarbenes 2,4-Dinitrophenylhydrazon, ist wasserdampflich und läßt sich im Vakuum sublimieren. Mit Eisen-III-chlorid- und sodaalkalischer Permanganatlösung tritt keine Reaktion auf.

$C_{11}H_{11}OClS$	4,806 mg Substanz	10,295 mg CO_2	2,190 mg H_2O
(226,7)	21,107 mg Substanz	0,96 ml n/10 $AgNO_3$	
	10,091 mg Substanz	10,480 mg $BaSO_4$	

Ber.	C	58,27	H	4,89	Cl	15,64	S	14,14
Gef.		58,45		5,10		16,12		14,26

b) mit wasserfreier Flußsäure:

4,9 g (0,02 Mol) XXII werden mit 25 ml wasserfreier Flußsäure 24 Stunden in der wiederholt beschriebenen Weise behandelt und aufgearbeitet. Ausbeute 4,4 g (97% d.Th.). Schmp. und Mischschmp. 68°.

II. a) Durch Ringschluß von S-[β -Cyano-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXI) und S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIII) mit konz. Schwefelsäure:

Die entsprechenden Mengen XXI und XXIII werden nach der unter I. a) angegebenen Vorschrift behandelt. Man erhält das 5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XXXIX) in schwankenden Ausbeuten zwischen 40 und 70% d.Th.

b) Durch Ringschluß von S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIII) mit sirupöser Phosphorsäure:

5,2 g (0,02 Mol) XXIII werden in eine aus 40 ml Phosphorsäure ($d = 1,8$) und 62 g Phosphorpentoxyd hergestellte Menge sirupöser Phosphorsäure (vgl. S. 117) eingetragen und 5 Stunden im siedenden Wasserbad bei kräftigem Rühren erhitzt. Die tiefrote, klare Lösung wird wie üblich aufgearbeitet. Man erhält 1,85 g (41% d.Th.) des Thiochromanons XXXIX. Schmp. und Mischschmp. 68°.

Neutralisiert man das bei II a) mit XXIII anfallende schwefelsauere sowie das bei II b) anfallende phosphorsauere Filtrat mit konz. Natronlauge bis fast zum Neutralpunkt, so fällt Methyl-[4-chlor-3,6-dimethylphenyl]-sulfid (XLI) mit wechselnden Ausbeuten in Form farbloser Flocken aus (s.S. 125).

2,4-Dinitrophenylhydrazon

1,1 g (0,005 Mol) XXXIX werden in 10 ml Methanol gelöst und geben mit der erforderlichen Menge 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung 1,95 g (96% d.Th.) eines orangefarbenen Niederschlages. Aus Butylacetat oder Toluol erhält man orangefar-

bene Reuten vom Schmelzpunkt 231° .

$C_{17}H_{15}O_4N_4ClS$	3,025 mg Substanz	0,386 ml N_2 ($29^{\circ}/726$ mm)
(406,8)	Ber. N	13,77
	Gef.	13,78

Sulfon des 5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromanons-(4) (XI)

2,3 g (0,01 Mol) XXXIX werden in 10 ml Eisessig und 6 ml Perhydrol 1/4 Stunde im siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend mit Wasser versetzt. Nach dem Erkalten erhält man 2,5 g (96,5% d.Th.) farblose Kristalle, die aus Methanol umkristallisiert farblose Stäbchen vom Schmelzpunkt 125° geben. Sie lassen sich im Vakuum sublimieren und geben mit konz. Schwefelsäure eine farblose Lösung.

$C_{11}H_{11}O_3ClS$	4,319 mg Substanz	8,113 mg CO_2	1,582 mg H_2O
(258,7)	Ber. C	51,07	H 4,29
	Gef.	51,26	4,10

Methyl-[4-chlor-3,6-dimethylphenyl]-sulfid (XLI)

a) Aus den mineralsauren Filtraten der Ringschlüsse von S-[β -Carbomethoxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIII) und von S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIV):

Das schwefelsauere und das phosphorsauere Filtrat, die beide beim Ringschluß von XXIII zum 5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XXXIX) mittels konz. Schwefel- und sirupöser Phosphorsäure anfallen, werden mit konz. Natronlauge annähernd neutralisiert. Dabei fallen nach einiger Zeit farblose Flocken aus, die abgesaugt werden und aus Methanol oder Petroläther farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 36° geben. XLI besitzt einen naphthalinartigen Geruch, ist gut wasserdampf-flüchtig, läßt sich im Vakuum sublimieren und löst sich in konz. Schwefelsäure mit blauvioletter Farbe, die nach einiger Zeit verblaßt. XLI ist in Methanol, Petroläther und Dioxan sehr gut löslich. Die Ausbeuten schwanken beim schwefelsauren Filtrat von XXIII zwischen 20 und 60%, beim phosphorsauren Filtrat von XXIII liegen sie bei 24% d.Th. Das beim

später beschriebenen Ringschluß von XXIV zum entsprechenden Thiochromanon (S. 127) anfallende schwefelsauere Filtrat wird analog behandelt und ergibt XII in 40-proz. Ausbeute.

$C_9H_{11}ClS$	5,333 mg Substanz	11,375 mg CO_2	2,890 mg H_2O
(186,7)	10,526 mg Substanz	8,060 mg $AgCl$	
	10,658 mg Substanz	13,390 mg $BaSO_4$	
Ber. C	57,89	H 5,94	Cl 18,99 S 17,19
Gef.	58,21	6,06	18,92 17,26

b) Durch Methylierung des 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenols:

8,6 g (0,05 Mol) 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenol werden in 25 ml 2n Natronlauge gelöst und zu dieser Lösung 6,5 g Dimethylsulfat in 3 Portionen mit je 5 Minuten Abstand unter kräftigem Schütteln zugegeben. Die Reaktionslösung erwärmt sich dabei. Sobald die wäßrige Lösung nicht mehr alkalisch reagiert gibt man noch 5 ml Natronlauge zu und erhitzt 1/2 Stunde unter Rückfluß auf dem Wasserbad. Bei der anschließenden Wasserdampfdestillation geht XII in einer Ausbeute von 3,6 g (38,5% d.Th.) über. Der Mischschmelzpunkt mit dem unter a) erhaltenen Produkt gibt keine Depression und liegt bei 36°.

2,5,8-Trimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XIII)

I. Durch Ringschluß von S-[β -Carboxy- α -methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXV)

a) mit konz. Schwefelsäure:

10,4 g (0,04 Mol) XXV werden mit 20 ml konz. Schwefelsäure übergossen und die entstehende tiefrote Lösung 2 Minuten unter Umschwenken im 60° heißen Wasserbad erwärmt. Dabei tritt eine deutliche Schwefeldioxydentwicklung auf. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionslösung in zerstoßenes Eis gegossen, die ausgefallenen rosafarbenen Flocken nach 2 Stunden abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 7,8 g (81% d.Th.) farblose, gedrungene Stäbchen vom Schmp. 69°. XIII gibt ein orangerotes 2,4-Dinitrophenylhydrazon und löst sich in konz. Schwefelsäure mit kirschroter Farbe.

$C_{12}H_{13}OClS$	3,981 mg Substanz	8,738 mg CO_2	1,930 mg H_2O
(240,7)	9,184 mg Substanz	5,480 mg $AgCl$	
	10,781 mg Substanz	10,570 mg $BaSO_4$	
Ber. C	59,87	H 5,45	Cl 14,73 S 13,32
Gef.	59,90	5,42	14,76 13,47

b) mit wasserfreier Flußsäure:

5,2 g (0,02 Mol) XXV werden mit 25 ml wasserfreier Flußsäure 24 Stunden unter wiederholtem Umschwenken stehen gelassen. Die tiefrote Lösung wird anschließend wie üblich aufgearbeitet und gibt 4,5 g (93,5% d.Th.) Ausbeute. Schmp. und Mischschmp. 69° .

II. Durch Ringschluß von S-[β -Carbomethoxy- α -methyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIV) mit konz. Schwefelsäure:

2,7 g (0,01 Mol) XXIV werden mit 10 ml konz. Schwefelsäure 30 Minuten im 50° heißen Wasserbad erwärmt und die entstandene kirschrote Lösung wie unter a) aufgearbeitet. Man erhält das Thiochromanon XLII in schwankend - Ausbeuten zwischen 35 und 45% d.Th. Schmp. und Mischschmp. 69° .

Bei der annähernden Neutralisation des schwefelsauren Filtrats erhält man das bereits beschriebene Methyl-[4-chlor-3,6-dimethylphenyl]-sulfid XLI in 40-proz. Ausbeute (s.S.125).

2,4-Dinitrophenylhydrazon

0,6 g (0,0025 Mol) XLII werden in 10 ml Methanol gelöst und in eine Lösung von 0,5 g (0,0025 Mol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 20 ml Methanol und 2,5 ml konz. Schwefelsäure gegeben. Nun erhitzt man bis zum Sieden, gibt 1-2 Tropfen Wasser zu und läßt über Nacht stehen. Der orangefarbene Niederschlag wird am anderen Morgen abgesaugt und aus Butylacetat umkristallisiert. Man erhält orangerote Blättchen vom Schmelzpunkt 217° . Ausbeute 0,9 g (86% d.Th.).

$C_{18}H_{17}O_4N_4ClS$	3,539 mg Substanz	0,431 ml N_2 ($25^\circ/735$ mm)
(420,9)	Ber. N 13,31	
	Gef. 13,49	

Versuche zur Darstellung von Thioflavanonen

Durch Ringschluß von S-[β -Carboxy- α -phenyl-äthyl]-thiosalicylsäure (XIX) sowie von S-[β -Carboxy- α -phenyl-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXVII)

a) mit konz. Schwefelsäure:

3 g (0,01 Mol) XIX werden mit 10 ml konz. Schwefelsäure versetzt und über Nacht stehen gelassen. Es tritt starker Geruch nach Schwefeldioxyd auf. Die Substanz löst sich nur wenig in der konz. Schwefelsäure mit gelber Farbe. Am anderen Morgen arbeitet man die braunorange Suspension wie üblich auf. Man erhält gelbe Flocken. Beim Umkristallisieren aus Methanol fällt ein unlöslicher Rückstand von 1,4 g (91,5% d. Th.) Dithiosalicylsäure vom Schmelzpunkt 289° an. Aus dem Methanolfiltrat läßt sich nur eine gelbgefärbte, harzige, zähe Masse isolieren.

Analog durchgeführte Ansätze mit gleichen Mengen von XXVII geben bei der Aufarbeitung der über Nacht olivgrün anfallenden Suspension 1,6 g (93,5% d. Th.) Disulfid des 4-Chlor-3,6-dimethyl-thiophenols vom Schmelzpunkt 102° .

b) mit wasserfreier Flußsäure:

6 g (0,02 Mol) XIX werden mit 60 ml wasserfreier Flußsäure versetzt und die rote Lösung nach 24 Stunden wie üblich aufgearbeitet. Man erhält eine gelbe, zähe Schmiere, aus der sich kein definiertes Produkt isolieren läßt. Das gleiche Ergebnis tritt bei einem Ansatz von 6 g XIX mit 40 ml Flußsäure und nur dreistündigem Stehen auf.

Die beiden gleichen Versuche führten mit XXVII ebenfalls nur zu undefinierten, schmierigen Massen.

Weder bei XIX noch bei XXVII konnte hier ein Disulfid isoliert werden. Lediglich ein deutlicher Geruch nach Zimtsäure war in allen Fällen wahrzunehmen.

2,8-Dicarboxy-1-thiochromanon-(4) (XLIII)

5,4 g (0,02 Mol) S-[α,β -Dicarboxy-äthyl]-thiosalicylsäure (XX) werden mit 50 ml wasserfreier Flußsäure versetzt und drei Tage an einem kühlen Ort stehen gelassen. Dann läßt man

aus der entstandenen roten Lösung die Flußsäure abdunsten, versetzt den Rückstand mit Wasser und saugt ab. Die ockerfarbene Masse wird in wenig Äthanol/Wasser (1:1) gelöst und im Aceton/Trockeneis-Kältebad, wenn nötig durch Zugabe einiger Tropfen Salzsäure, zum Auskristallisieren gebracht. Man erhält 1,5 g (30% d.Th.) farblose, winzige, gedrungene Stäbchen, die bei 203° schmelzen. Sie lösen sich in Natronlauge und geben ein orangefarbenes 2,4-Dinitrophenylhydrazon. Mit konz. Schwefelsäure entsteht sofort eine tiefgelbe Lösung.

$C_{11}H_8O_5S$	4,203 mg Substanz	8,057 mg CO_2	1,217 mg H_2O
(252,2)	Ber. C	52,37	H 3,20
	Gef.	52,31	3,24

2,4-Dinitrophenylhydrazon

0,13 g (0,005 Mol) XLIII werden mit 20 ml Methanol versetzt und hierzu eine Lösung von 0,1 g (0,005 Mol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 0,5 ml konz. Schwefelsäure und 4 ml Methanol gegeben. Nach 2-3stündigem Rühren mit einem Magnetrührer in der Kälte wird vom gebildeten Niederschlag abgesaugt und aus Butylacetat umkristallisiert. Man erhält einen orangefarbenen, mikrokristallinen Körper, der bei 248° unter Zersetzung schmilzt.

$C_{17}H_{12}O_8N_4S$	1,745 mg Substanz	0,206 ml N_2 (21°/733 mm)
(432,4)	Ber. N	12,96
	Gef.	13,22

2-Carboxy-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XLIV)

2,9 g (0,01 Mol) S-[α,β -Dicarboxy-äthyl]-4-chlor-3,6-dimethylphenyl-sulfid (XXIX) werden mit 30 ml wasserfreier Flußsäure übergossen und die rote Lösung nach 30 Stunden wie üblich aufgearbeitet. Aus 85-proz. Ameisensäure fallen 2,4 g (89% d.Th.) XLIV in Form farbloser Blättchen an, die bei 192° schmelzen. XLIV löst sich in Natronlauge, läßt sich im Vakuum sublimieren, gibt ein orangegelbes 2,4-Dinitrophenylhydrazon und zeigt mit konz. Schwefelsäure sofort eine hellrote Halochromie.

$C_{12}H_{11}O_3ClS$	4,300 mg Substanz	8,398 mg CO_2	1,577 mg H_2O
(270,7)	10,082 mg Substanz	8,870 mg $BaSO_4$	
	Ber. C 53,23	H 4,09	S 11,84
	Gef. 53,30	4,10	12,08

2,4-Dinitrophenylhydrazon

0,7 g (0,0025 Mol) XLIV gibt man in 10 ml Methanol und fügt hierzu eine Lösung aus 0,5 g (0,0025 Mol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2,5 ml konz. Schwefelsäure und 20 ml Methanol. Man läßt 4 Stunden stehen, saugt den langsam ausfallenden, orangegelben Niederschlag ab und kristallisiert aus Butylacetat um. Die orangegelben, unregelmäßigen Blättchen fallen in einer Ausbeute von 0,9 g (80% d.Th.) an und schmelzen bei 211° .

$C_{18}H_{15}O_6N_4ClS$	2,504 mg Substanz	0,279 ml N_2 ($20^{\circ}/733$ mm)
(450,8)	Ber. N 12,42	
	Gef. 12,52	

Versuch zur Darstellung von Thiochromonen durch Dehydrierung mit elementarem Schwefel

2,2 g (0,01 Mol) 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXV) werden mit 0,3 g (0,01 Mol) Schwefelpulver gut vermischt und im Ölbad auf 220° erhitzt. Die Reaktionsmasse schmilzt und entwickelt Schwefelwasserstoff, der mit Bleiacetatpapier nachgewiesen wird. Nachdem man 3 Stunden auf 220° gehalten hat, läßt man abkühlen und kocht mit Methanol aus. Es fällt ein kohleartiger, braunschwarzer Rückstand an, aus dem kein Produkt isoliert werden konnte. Beim Versetzen der methanolischen Lösung mit Wasser erhält man XXXV in Form ockergefärbter Flocken zurück.

3-Brom-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XLV)

5,2 g (0,0025 Mol) 8-Carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXII) werden in 50 ml Eisessig gelöst und hierzu eine Lösung von 4 g (0,0025 Mol) (-1,28 ml) reinem Brom in 10 ml Eisessig ge-

geben. Es entsteht ein orangeroter Niederschlag, der sich bei vorsichtigem Erwärmen auf etwa 50-60° plötzlich unter Aufhellung völlig löst. Dabei tritt eine kräftige Bromwasserstoffentwicklung auf und ein ockerfarbener, kristalliner Niederschlag scheidet sich ab. Man läßt nun 3 Stunden stehen, saugt ab und versetzt das Filtrat mit der dreifachen Menge Wasser. Die sich abscheidenden Flocken werden wiederum abgesaugt, mit dem vorherigen Niederschlag vereinigt und aus Methanol mit Tierkohle umkristallisiert. XLV fällt in einer Ausbeute von 5,8 g (81% d.Th.) in Form farbloser, büschelförmiger Stäbchen an und färbt sich ab 200° infolge Zersetzung langsam schwarz. Mit konz. Schwefelsäure entsteht eine rotorangefarbene Lösung. Auf der Haut ruft XLV ein starkes Brennen hervor.

$C_{10}H_7O_3BrS$ (287,1)	4,351 mg Substanz	6,681 mg CO_2	1,027 mg H_2O
	41,476 mg Substanz	1,43 ml n/10 $AgNO_3$	
Ber.	C 41,83	H 2,46	Br 27,83
Gef.	41,90	2,64	27,55

3-Brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (XLVI)

a) Durch Veresterung des 3-Brom-8-carboxy-1-thiochromanons-(4) (XLV):

5,8 g (0,02 Mol) XLV werden in 100 ml siedendes, mit Chlorwasserstoffgas gesättigtes Methanol gegeben und unter schwacher Chlorwasserstoffzufuhr 1 1/2 Stunden am Rückfluß im Sieden gehalten. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum weitgehendst abdestilliert, der sich abscheidende feste Körper in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser völlig neutral gewaschen. Aus Aceton mit Tierkohle umkristallisiert erhält man 4,1 g (68% d.Th.) farblose Stäbchen, die bei 129° schmelzen, auf der Haut ein starkes Brennen hervorrufen und mit konz. Schwefelsäure eine orangefarbene Lösung bilden.

$C_{11}H_9O_3BrS$ (301,2)	10,994 mg Substanz	7,020 mg $AgBr$
	Ber.	Br 26,54
	Gef.	27,17

b) Durch Bromierung des 8-Carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (XXXIII):

Man löst 2,2 g (0,01 Mol) XXXIII in 25 ml Eisessig, gibt 1,6 g (0,01 Mol) (=0,51 ml) Brom in 5 ml Eisessig zu und erwärmt auf 50-60°. Nach 1-2 Minuten tritt die Reaktion plötzlich ein. Die Reaktionslösung wird dabei trüb und Flocken scheiden sich ab, die sich gleich wieder auflösen. Dabei greift eine deutliche Aufhellung der inzwischen klargewordenen Lösung durch und eine kräftige Bromwasserstoffentwicklung setzt ein. Man läßt anschließend einige Stunden stehen, saugt die abgeschiedenen ockergelben Flocken ab, versetzt das Filtrat mit viel Wasser, saugt die erneut gebildeten Flocken wiederum ab und vereinigt sie mit den obigen. Die Reinigung erfolgt wie unter a) angegeben. Ausbeute 2,6 g (86% d.Th.), Schmp. und Mischschmp. 129°.

Sulfon des 3-Brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (XLVII)

a) Durch Oxydation des 3-Brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (XLVI) mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd:

1,0 g (0,0033 Mol) XLVI wird mit 6 ml Eisessig und 2 ml 30-proz. Wasserstoffperoxyd versetzt und 1/2 Stunde im siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wird sofort mit viel Wasser verdünnt und die ausgefallenen farblosen Flocken nach einiger Zeit abgesaugt. Man kristallisiert aus wenig Methanol um und erhält 0,8 g (72% d.Th.) farblose, gedrungene Stäbchen, die bei 160° schmelzen und mit konz. Schwefelsäure eine unveränderlich farblose Lösung geben.

$C_{11}H_9O_5BrS$ (333,2)	4,504 mg Substanz	6,592 mg CO_2	1,114 mg H_2O
	Ber.	C 39,65	H 2,73
	Gef.	39,94	2,77

b) Durch Bromierung des Sulfons des 8-Carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (XXXIV):

1,3 g (0,005 Mol) XXXIV werden in 15 ml Eisessig gelöst, 0,8 g (0,005 Mol) (=0,26 ml) Brom in 5 ml Eisessig zugegeben und wie üblich auf rund 60° erwärmt. Die Reaktion setzt nach einigen Minuten plötzlich ein und äußert sich durch Entfär-

bung und starke Bromwasserstoffentwicklung. Man läßt abkühlen, verdünnt mit viel Wasser und arbeitet wie unter a) auf. Ausbeute 1,4 g (84% d.Th.). Schmp. und Mischschmp. 160°.

2-Methyl-3-brom-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XLVIII)

11,1 g (0,05 Mol) 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXV) werden mit 100 ml Eisessig und 8 g (0,05 Mol) (=2,56 ml) Brom in 20 ml Eisessig versetzt. Die intensiv orangerote Lösung wird bis zu 70° erwärmt. Nach einigen Minuten tritt Aufhellung und Bromwasserstoffentwicklung auf. Dabei scheiden sich sofort ockerfarbene Kristalle ab, die nach dem Erkalten abgesaugt werden. Das Filtrat verdünnt man mit viel Wasser, saugt die ausgefallenen Flocken ab und vereinigt sie mit den bereits erhaltenen Kristallen. Aus Aceton mit Tierkohle umkristallisiert erhält man 11,7 g (78% d.Th.) farblose, verfilzte Nadelchen, die sich ab 180° ohne zu schmelzen langsam unter Schwarzfärbung zersetzen. In konz. Schwefelsäure lösen sie sich mit orangeroter Farbe. XLVIII ist in Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol und Äthanol unlöslich, in Methanol mäßig und in Aceton sowie Eisessig gut löslich. Auf der Haut ruft die Verbindung XLVIII heftiges Brennen hervor.

C ₁₁ H ₉ O ₃ BrS (301,2)	3,812 mg Substanz	6,186 mg CO ₂	1,062 mg H ₂ O
	9,534 mg Substanz	6,080 mg AgBr	
	10,517 mg Substanz	8,330 mg BaSO ₄	
Ber.	C 43,87	H 3,01	Br 26,54 S 10,65
Gef.	44,28	3,12	27,14 10,88

Sulfon des 2-Methyl-3-brom-8-carboxy-1-thiochromanons-(4)

(XLIX)

a) Durch Oxydation des 2-Methyl-3-brom-8-carboxy-1-thiochromanons-(4) (XLVIII) mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd:

Zu 1,5 g (0,005 Mol) XLVIII werden 5 ml Eisessig sowie 3 ml Perhydrol gegeben und 1 Stunde im siedenden Wasserbad erhitzt. Anschließend wird mit etwas Wasser versetzt, die ausgefallenen roten Flocken nach einiger Zeit abgesaugt und aus Methanol mit Tierkohle umkristallisiert. Man erhält 0,46 g

(27,5% d.Th.) farblose Stäbchen, die bei 209° schmelzen und in konz. Schwefelsäure vollkommen farblos löslich sind.

$C_{11}H_9O_5BrS$	3,289 mg Substanz	4,771 mg CO_2	0,878 mg H_2O
(333,2)	Ber. C	39,65	H 2,73
	Gef.	39,59	2,99

b) Durch Bromierung des Sulfons des 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanons-(4) (XXXVI):

Zu 0,65 g (0,0025 Mol) XXXVI werden 5 ml Eisessig sowie 0,13 ml (0,0025 Mol) (=0,4 g) Brom in 2 ml Eisessig gegeben und die Reaktionslösung im Wasserbad auf 70-80° erhitzt. Die Reaktion tritt nach etwa 5 Minuten unter Aufhellung und Bromwasserstoffentwicklung ein. Die Aufarbeitung erfolgt wie üblich durch Verdünnen mit Wasser. Man erhält 0,6 g (72% d.Th.) an XLIX. Schmp. und Mischschmp. 209°.

2-Methyl-3-brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (I)

a) Durch Veresterung des 2-Methyl-3-brom-8-carboxy-1-thiochromanons-(4) (XLVIII):

1,5 g (0,005 Mol) XLVIII werden in 50 ml mit Chlorwasserstoffgas gesättigtem Methanol 1 Stunde am Rückfluß im Sieden gehalten. Dabei leitet man einen schwachen Strom Chlorwasserstoffgas ein. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum weitgehendst entfernt, der ölige Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser neutral gewaschen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels erhält man eine farblose, weiche Masse, die aus Methanol umkristallisiert 0,3 g (19% d.Th.) farblose, gedrungene Stäbchen vom Schmelzpunkt 118° liefert. Sie sind in Methylenchlorid sehr gut, in Methanol mäßig und in Petroläther unlöslich. Mit konz. Schwefelsäure tritt hellrote Halochromie auf. Auf der Haut ruft L Brennen hervor.

$C_{12}H_{11}O_3BrS$	4,549 mg Substanz	7,641 mg CO_2	1,439 mg H_2O
(315,2)	86,323 mg Substanz	2,74 ml n/10 $AgNO_3$	
	Ber. C	45,73	H 3,52 Br 25,35
	Gef.	45,84	3,54 25,36

b) Durch Bromierung des 2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (XXXVII):

5,9 g (0,025 Mol) XXXVII werden in 50 ml Eisessig gelöst, mit 4 g (0,025 Mol) (=1,28 ml) Brom in 10 ml Eisessig versetzt und im Wasserbad auf etwa 80° erhitzt. Die schwer anspringende Reaktion löst man am besten durch Zufügen einiger Kristalle 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XXXIV) aus. Nach anschließendem Abkühlen gibt man Wasser zu. Es scheidet sich ein gelbes Öl ab, das beim Stehen über Nacht fest wird. Nach dem Abdekantieren der wäßrigen Schicht verdünnt man diese nochmal mit viel Wasser, saugt die ausgefallenen Flocken nach einiger Zeit ab, vereinigt die beiden festen Rohprodukte und kristallisiert aus Methanol um. Ausbeute 4,8 g (61% d. Th.). Schmp. und Mischschmp. 118°.

Sulfon des 2-Methyl-3-brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (LI)

a) Durch Oxydation des 2-Methyl-3-brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (L) mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd:

1,6 g (0,005 Mol) L werden mit 5 ml Eisessig und 3 ml Perhydrol 1 Stunde im siedenden Wasserbad erhitzt, anschließend mit Wasser versetzt und die abgeschiedenen farblosen Flocken nach einigen Stunden abgesaugt. Aus viel Methanol erhält man farblose Stäbchen in Kristalldrusen, die bei 178° schmelzen. Sie lösen sich in konz. Schwefelsäure vollkommen farblos. Ausbeute 0,4 g (23% d.Th.).

$C_{12}H_{11}O_5BrS$ (347,2)	4,141 mg Substanz	6,321 mg CO_2	1,270 mg H_2O
	Ber. C	41,51	H 3,20
	Gef. C	41,66	3,43

b) Durch Bromierung des Sulfons des 2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (XXXVIII):

2,7 g (0,01 Mol) XXXVIII werden in 25 ml Eisessig mit 1,6 g (0,01 Mol) (=0,51 ml) Brom in 5 ml Eisessig wie oben behandelt und geben 2,9 g (83,5% d.Th.) Ausbeute. Schmp. und Mischschmp. 178°.

2,8-Dicarboxy-3-Brom-1-thiochromanon-(4)

0,63 g (0,0025 Mol) 2,8-Dicarboxy-1-thiochromanon-(4) (XLIII) werden in 10 ml Eisessig mit 0,4 g (0,0025 Mol) (=0,14 ml) Brom wie oben bromiert. Beim Aufarbeiten wird statt mit Wasser mit verdünnter Salzsäure versetzt. Die ausgefallenen farblosen Flocken wurden nicht rein isoliert, sondern sofort mit Pyridin in das entsprechende Thiochromon übergeführt. Rohausbeute 0,6 g (72% d.Th.). In konz. Schwefelsäure löst sich das Rohprodukt mit intensiv gelber Farbe.

3-Brom-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (LII)

5,6 g (0,025 Mol) 5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XXXIX) werden in 50 ml Eisessig mit 4 g (0,025 Mol) (=1,28 ml) Brom in 10 ml Eisessig bei 60-80° bromiert und anschließend mit Wasser versetzt. Das sich abscheidende gelbe Öl wird im Eisbad kristallin und kann aus Aceton/Wasser (4:1) umkristallisiert werden. Die farblosen, derben Kristalle schmelzen bei 78° und geben mit konz. Schwefelsäure eine intensiv violette Lösung. Auf der Haut erzeugen sie starkes Brennen. Rohausbeute 7,1 g (93% d.Th.).

$C_{11}H_{10}OClBrS$	10,547 mg Substanz	8,420 mg $BaSO_4$
(305,6)	Ber. S	10,49
	Gef.	10,96

Sulfon des 3-Brom-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanons-(4)

(LIII)

a) Durch Oxydation des 3-Brom-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanons-(4) (LII) mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd:

Sehr wenig LII (etwa 50 mg) wurden in Eisessig und etwas Perhydrol 15 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt und die Lösung anschließend mit verdünnter Salzsäure versetzt. Die erhaltenen farblosen Flocken ergeben aus Aceton farblose, gedrungene Stäbchen vom Schmelzpunkt 137°, die sich in konz. Schwefelsäure farblos lösen.

$C_{11}H_{10}O_3ClBrS$	4,119 mg Substanz	5,949 mg CO_2	1,070 mg H_2O
(337,6)	Ber. C	39,13	H 2,98
	Gef.	39,41	2,91

b) Durch Bromierung des Sulfons des 5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromanons-(4) (XL):

1,3 g (0,005 Mol) XL werden in 15 ml Eisessig mit 0,8 g (0,005 Mol) (=0,26 ml) Brom wie oben bromiert, die Reaktionslösung mit Wasser oder verdünnter Salzsäure versetzt und die abgeschiedenen Flocken aus Aceton umkristallisiert. Man erhält 1,4 g (83% d.Th.) LIII. Schmp. und Mischschmp. 137°.

2,5,8-Trimethyl-3-brom-6-chlor-1-thiochromanon-(4)

6 g (0,025 Mol) 2,5,8-Trimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XLII) werden in der wiederholt geschilderten Weise mit 4 g (0,025 Mol) (=1,28 ml) Brom bromiert und anschließend mit Wasser verdünnt. Dabei scheidet sich eine orangegelbe, zähe Schmiere ab, aus der weder durch Umkristallisation noch durch Destillation an der Ölpumpe ein reines Produkt zu erhalten ist. Das Rohprodukt fällt in etwa 85-proz. Ausbeute (7 g) an und löst sich in konz. Schwefelsäure mit schwarzvioletter Farbe. Auf der Haut ruft es ein auffallend starkes Brennen hervor.

2-Carboxy-3-brom-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4)

1,35 g (0,005 Mol) 2-Carboxy-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (XLIV) werden wie oben mit 0,8 g (0,005 Mol) (=0,26 ml) Brom bromiert und geben nach Zusatz von Wasser eine gelbe, zähe Masse in rund 90-proz. Rohausbeute (1,6 g). Beim Umkristallisieren aus Aceton/Wasser (5:1) erhält man feinkristalline, schwach gelbgefärbte Stäbchen vom Schmelzpunkt 244°, die sich jedoch als das entsprechende Thiochromon erwiesen. Das Rohprodukt kann infolge sofortiger Zersetzung nicht durch Destillation an der Ölpumpe gereinigt werden. Mit konz. Schwefelsäure entsteht eine gelbe Lösung. Auf der Haut erzeugt die zähe Masse ebenfalls ein sehr starkes Brennen.

8-Carboxy-1-thiochromon-(4) (LIV)

5,74 g (0,02 Mol) 3-Brom-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XLV) werden in wenig Pyridin (3-5 ml) einige Minuten gekocht,

anschließend sofort mit viel verdünnter Salzsäure angesäuert und nochmal auf zirka 80° erwärmt. Beim Erkalten scheiden sich farblose Flocken ab, die nach einigen Stunden abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert werden. Man erhält 2,8 g (68% d.Th.) eines farblosen, mikrokristallinen Körpers, der sich bei 333° unter Braunfärbung zersetzt. Im Vakuum ist er sublimierbar. Mit konz. Schwefelsäure entsteht eine bleibende, schwach gelbgefärbte Lösung. LIV ist in Äthanol mäßig und in Aceton schwer löslich. Sodaalkalische Permanganatlösung wird von einer methanolischen Lösung von LIV sofort entfärbt.

$C_{10}H_6O_3S$ (206,2)	3,976 mg Substanz	8,491 mg CO_2	1,100 mg H_2O
	10,080 mg Substanz	11,650 mg $BaSO_4$	
	Ber. C 58,24	H 2,93	S 15,55
	Gef. 58,28	3,09	15,87

8-Carbomethoxy-1-thiochromon-(4) (LV)

a) Durch Veresterung des 8-Carboxy-1-thiochromons-(4) (LIV):

1 g (0,005 Mol) LIV wird in 25 ml Methanol gegeben und in der Hitze am Rückfluß mit Chlorwasserstoffgas gesättigt. Nach der Sättigung läßt man noch 3 Stunden unter schwacher Chlorwasserstoffzufuhr kochen, dampft das Lösungsmittel anschließend weitgehendst ab, nimmt in Methylenchlorid auf und wäscht mit Wasser völlig neutral. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der feste Rückstand aus Aceton oder Methanol umkristallisiert und gibt 0,4 g (36,5% d.Th.) farblose Nadeln, die bei 143° schmelzen und im Vakuum sublimierbar sind. Sie entfärben sodaalkalische Permanganatlösung, geben ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon und lösen sich in konz. Schwefelsäure mit schwach gelber Farbe.

$C_{11}H_8O_3S$ (220,2)	4,090 mg Substanz	8,981 mg CO_2	1,352 mg H_2O
	Ber. C 59,98	H 3,67	
	Gef. 59,92	3,70	

b) Durch Bromwasserstoffabspaltung aus dem 3-Brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (XLVI):

3 g (0,01 Mol) XLVI werden in wenig Pyridin (2-3 ml) kurz aufgekocht und die Lösung mit viel heißem Wasser versetzt.

Nach dem Abkühlen saugt man die ausgefallenen farblosen Flocken ab und kristallisiert aus Aceton oder Methanol um. Ausbeute 1,7 g (77% d.Th.). Schmp. und Mischschmp. 143°.

2,4-Dinitrophenylhydrazon

0,55 g (0,0025 Mol) LV werden in 10 ml Methanol gelöst und zu einer Lösung aus 0,5 g (0,0025 Mol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2,5 ml konz. Schwefelsäure und 20 ml Methanol gegeben. Nach Zugabe einiger Tropfen Wasser färbt sich die Lösung tiefrot und nach einiger Zeit braunschwarz. Beim Stehen über Nacht scheiden sich braune Flocken ab, die abgesaugt und aus Butylacetat umkristallisiert werden. Die erhaltenen feinkristallinen, dunkelbraunen Nadeln zeigen einen lilafarbenen Oberflächenschimmer und schmelzen bei 273°. Ausbeute 0,6 g (60% d.Th.).

C ₁₇ H ₁₂ O ₆ N ₄ S (400,4)	3,531 mg Substanz	0,435 ml N ₂ (23°/740 mm)
		Ber. N 13,99
		Gef. 13,83

2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromon-(4) (LVI)

3 g (0,01 Mol) 2-Methyl-3-brom-8-carboxy-1-thiochromanon-(4) (XLVIII) werden in 2-3 ml Pyridin einige Minuten zum Sieden erhitzt, anschließend mit verdünnter Salzsäure angesäuert und die gebildeten gelben Flocken nach einiger Zeit abgesaugt. Man kristallisiert nun aus Äthanol mit Tierkohle um und erhält winzige, farblose Stäbchen, die bei 287° schmelzen und sich dabei unter Braunfärbung und Gasentwicklung zersetzen. LVI ist im Vakuum sublimierbar, entfärbt sodaalkalische Permanganatlösung, gibt ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon und löst sich in konz. Schwefelsäure farblos. Ausbeute 1,7 g (77% d.Th.).

C ₁₁ H ₈ O ₃ S (220,2)	3,240 mg Substanz	7,073 mg CO ₂	1,154 mg H ₂ O
	8,856 mg Substanz	9,290 mg BaSO ₄	
	Ber. C 59,98	H 3,67	S 14,56
	Gef. 59,57	3,98	14,41

2,4-Dinitrophenylhydrazon

0,55 g (0,0025 Mol) LVI werden mit 20 ml Methanol versetzt, in welchem sich die Substanz schlecht löst, und die übliche 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung zugegeben. Man läßt über Nacht stehen, saugt den gebildeten braunvioletten Niederschlag ab und kocht ihn mehrmals mit 10-20 ml Butylacetat aus. Der in Butylacetat sehr schwer lösliche Rückstand wird so weitgehendst vom teilweise gebildeten Ester des 2,4-Dinitrophenylhydrazons befreit. Die winzigen, rotbraunen Stäbchen schmelzen bei 301°. Ausbeute 0,6 g (60% d.Th.).

$C_{17}H_{12}O_6N_4S$	2,393 mg Substanz	0,281 ml N_2 (19°/733 mm)
(400,4)	Ber. N	13,99
	Gef.	13,24

2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromon-(4) (LVI)

a) Durch Veresterung des 2-Methyl-8-carboxy-1-thiochromons-(4) (LVI):

1,1 g (0,005 Mol) LVI werden in 50 ml Methanol gelöst, in der Hitze am Rückfluß mit Chlorwasserstoffgas gesättigt und anschließend noch 3-4 Stunden bei schwacher Chlorwasserstoffzufuhr im Sieden gehalten. Nun destilliert man das Lösungsmittel ziemlich ab, nimmt in Benzol auf und wäscht mit Wasser neutral. Der in der ersten wäßrigen Schicht anfallende feste Rückstand ist nichtumgesetztes Ausgangsprodukt. Die Benzolschicht wird mit Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und der feste Rückstand aus wäßrigem Methanol (1:1) oder aus Aceton/Wasser (1:1) umkristallisiert. Man erhält 0,9 g (77% d.Th.) farblose, gedrungene Stäbchen vom Schmelzpunkt 139°. Sie entfärben sodaalkalische Permanganatlösung und lösen sich in konz. Schwefelsäure mit ocker-gelber Farbe. LVII ist in Methanol sehr leicht, in Aceton leicht und in Cyclohexan schwer löslich.

$C_{12}H_{10}O_3S$	4,487 mg Substanz	10,100 mg CO_2	1,670 mg H_2O
(234,3)	Ber. C	61,51	H 4,30
	Gef.	61,43	4,17

b) Durch Bromwasserstoffabspaltung aus dem 2-Methyl-3-brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanon-(4) (I):

6,3 g (0,02 Mol) I werden in 4-5 ml Pyridin kurz aufgekocht und anschließend mit viel heißem Wasser versetzt. Nach dem Erkalten saugt man die ausgefallenen grünen Flocken ab und kristallisiert wie unter a) um. Ausbeute 4,5 g (96% d.Th.). Schmp. und Mischschmp. 139°.

Sulfon des 2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromons-(4) (LVIII)

a) Durch Oxydation des 2-Methyl-8-carbomethoxy-1-thiochromons-(4) (LVII) mit 30-proz. Wasserstoffperoxyd:

2,3 g (0,01 Mol) LVII werden in 10 ml Eisessig und 6 ml Perhydrol 1/4 Stunde im siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend in viel Wasser gegossen. Die ausgefallenen farblosen Flocken saugt man ab und kristallisiert sie aus Methanol mit Tierkohle um. Die farblosen, gedrunzenen Stäbchen schmelzen bei 173°, lösen sich in konz. Schwefelsäure farblos, geben ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon und entfärben sodaalkalische Permanganatlösung. Ausbeute 2,1 g (79% d.Th.).

$C_{12}H_{10}O_5S$	4,060 mg Substanz	8,110 mg CO_2	1,472 mg H_2O
(266,3)	Ber. C	54,13	H 3,79
	Gef.	54,51	4,06

b) Durch Bromwasserstoffabspaltung aus dem Sulfon des 2-Methyl-3-brom-8-carbomethoxy-1-thiochromanons-(4) (LI):

Einige Milligramm LI werden in einigen Tropfen Pyridin 2-3 Minuten zum Sieden erhitzt und anschließend mit viel Wasser versetzt. Es fallen farblose, gedrungene Stäbchen aus. Schmp. und Mischschmp. 172°.

2,4-Dinitrophenylhydrazon

0,66 g (0,0025 Mol) LVIII werden in 10 ml Methanol gelöst, mit der erforderlichen Menge 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung versetzt, kurz erhitzt und mit dem Magnetührer einige Stunden gerührt. Die gebildeten Flocken werden abgesaugt und geben aus Butylacetat 1 g (90% d.Th.) orangefarbene, rechteckige Blättchen vom Schmelzpunkt 245°.

$C_{18}H_{14}O_8N_4S$ (446,4)	2,258 mg Substanz	0,247 ml N_2 (21°/733 mm)
	Ber.	N 12,55
	Gef.	12,25

2,8-Dicarboxy-1-thiochromon-(4) (LIX)

0,6 g (0,0018 Mol) Rohprodukt des 2,8-Dicarboxy-3-brom-1-thiochromanons-(4) werden in 1-2 ml Pyridin kurz erhitzt, anschließend mit viel verdünnter Salzsäure versetzt, die abgeschiedenen farblosen Flocken abgesaugt und aus 85-proz. Ameisensäure oder Essigsäure mit Tierkohle umkristallisiert. Man erhält 0,4 g (88% d.Th. bezogen auf das bromierte Rohprodukt) farblose, verfilzte Nadelchen, die bei 331° unter Zersetzung schmelzen und bei 250° langsam zu sublimieren anfangen. Die Substanz enthält 1 Molekül Kristallwasser, entfärbt sodaalkalische Permanganatlösung und löst sich in konz. Schwefelsäure mit gelber Farbe.

$C_{11}H_6O_5S \cdot H_2O$ (268,2)	3,860 mg Substanz	7,021 mg CO_2	1,038 mg H_2O
	Ber.	C 49,25	H 3,01
	Gef.	49,64	2,94

Nach 8stündigem Trocknen über Calciumchlorid an der Ölpumpe bei 150° erhält man LIX kristallwasserfrei mit den gleichen, oben angeführten Eigenschaften. Auch der Schmelzpunkt von 331°, der offensichtlich der wasserfreien Substanz zukommt, ändert sich nicht.

$C_{11}H_6O_5S$ (250,2)	4,558 mg Substanz	8,820 mg CO_2	1,060 mg H_2O
	Ber.	C 52,80	H 2,42
	Gef.	52,81	2,60

5,8-Dimethyl-6-chlor-1-thiochromon-(4) (IX)

6,1 g (0,02 Mol) 3-Brom-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanon-(4) (LII) werden kurze Zeit in 4-5 ml Pyridin gekocht, zur Reaktionslösung anschließend viel Wasser gegeben und die abgeschiedenen Flocken nach einiger Zeit abgesaugt. Man kristallisiert aus viel Methanol mit Tierkohle um und erhält 3,5 g (78% d.Th.) farblose, verfilzte Nadelchen vom Schmelz-

punkt 132°. Sie bilden ein 2,4-Dinitrophenylhydrazon, entfärben sodaalkalische Permanganatlösung, lassen sich im Vakuum sublimieren und geben mit konz. Schwefelsäure eine gelbe Lösung mit grüner Fluoreszenz. IX ist leicht löslich in Aceton und Benzol, wenig löslich in Methanol und unlöslich in Cyclohexan.

$C_{11}H_9OClS$	3,716 mg Substanz	8,041 mg CO_2	1,408 mg H_2O
(224,7)	10,229 mg Substanz	10,750 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 58,80	H 4,04	S 14,27
Gef.	59,05	4,24	14,43

2,4-Dinitrophenylhydrazon

0,55 g (0,0025 Mol) IX werden in 10 ml Methanol gelöst, zur erforderlichen Menge 2,4-Dinitrophenylhydrazinlösung gegeben, über Nacht stehen gelassen und der abgeschiedene Niederschlag abgesaugt. Aus Butylacetat erhält man rötlichbraune, verfilzte Nadeln vom Schmelzpunkt 279°.

$C_{17}H_{13}O_4N_4ClS$	2,181 mg Substanz	0,267 ml N_2 (20°/736 mm)
(404,8)	Ber.	N 13,84
	Gef.	13,81

2,5,8-Trimethyl-6-chlor-1-thiochromon-(4) (LXI)

6,3 g (0,02 Mol) Rohprodukt des 2,5,8-Trimethyl-3-brom-6-chlor-1-thiochromanons-(4) werden in 4-5 ml Pyridin kurz zum Sieden erhitzt und anschließend zu der blutroten Lösung viel Wasser gegeben. Nach einiger Zeit saugt man die ausgefallenen tiefgrünen Flocken ab und kristallisiert aus wäßrigem Äthanol (1:1) mit Tierkohle um. Dabei hinterbleibt der größte Teil als unlöslicher, violettschwarzer Rückstand, der sich nicht mehr umkristallisieren läßt. Aus dem wäßrig-alkoholischen Filtrat fallen beim Einstellen in Aceton/Trockeneis 0,5 g (10,5% d.Th.) schwach ockerfarbene Mikrokristalle an, die bei 141° schmelzen und sich in konz. Schwefelsäure mit intensiv violetter Farbe lösen. Sie entfärben sodaalkalische Permanganatlösung und lassen sich im Vakuum sublimieren.

$C_{12}H_{11}OClS$ (238,7)	3,656 mg Substanz	8,066 mg CO_2	1,501 mg H_2O
	8,985 mg Substanz	8,870 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 60,37	H 4,65	S 13,43
Gef.	60,20	4,59	13,56

2-Carboxy-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromon-(4) (LXII)

1,5 g (0,0043 Mol) Rohprodukt des 2-Carboxy-3-brom-5,8-dimethyl-6-chlor-1-thiochromanons-(4) erhitzt man in 1-2 ml Pyridin kurz zum Sieden, gibt viel verdünnte Salzsäure zu, saugt die ausgefallenen gelben Flocken nach einiger Zeit ab, und kristallisiert aus viel Methanol mit Tierkohle um. Man erhält schwach gelbgefärbte Stäbchen vom Schmelzpunkt 236° (u. Zers.), die sodaalkalische Permanganatlösung entfärben und sich in Natronlauge sowie Natriumhydrogencarbonatlösung unter CO_2 -Entwicklung lösen. Mit konz. Schwefelsäure entsteht eine tiefgelbe Lösung. Ausbeute 0,8 g (69,5% d.Th.).

$C_{12}H_9O_3ClS$ (268,7)	4,471 mg Substanz	8,819 mg CO_2	1,438 mg H_2O
	9,817 mg Substanz	8,700 mg $BaSO_4$	
Ber.	C 53,64	H 3,37	S 11,93
Gef.	53,83	3,60	12,17

Literaturverzeichnis

- 1) H.Fiesselmann u. P.Schipppek, Chem.Ber. 87, 835-41 (1954)
- 2) H.Fiesselmann u. G.Pfeiffer (mitbearbeitet von F.Meinel), Chem.Ber. 87, 848-56 (1954)
- 3) Th.Posner, Ber.dtsch.chem.Ges. 40, 4788 (1907)
- 4) B.H.Nicolet, J.Amer.chem.Soc. 57, 1098 (1935)
- 5) R.A.Jacobson, C.A. 34, 5968 (1940)
U.S.P. 2,199799, 7.Mai 1940
- 6) B.Holmberg u. E.Schjanberg, Ark.Kem.,Mineral.Geol., Ser.A15. Nr. 20 u. 21 (1942); C 1943 I, 388
- 7) Ch.D.Hurd u. L.L.Gershbein, J.Amer.chem.Soc. 69, 2328 (1947)
- 8) H.A.Bruson, Org.Reactions, Vol. V, 79, New York 1949
- 9) M.W.Harman, U.S.P. 2,413,917, 7.Jan.1947; C.A. 41, 2446 (1947)
- 10) R.M.Ross, J.Amer.chem.Soc. 71, 3458 (1949)
- 11) R.M.Ross, J.L.Bushey u. R.J.Rolin, J.Amer.chem.Soc. 73, 540 (1951)
- 12) F.Arndt, L.Loewe und E. Ayça, Chem.Ber. 84, 329 (1951)
- 13) C.F.Schmidle u. R.C.Mansfield, Ind.Eng.Chem. 44, 1388 (1952); C.A. 47, 2125 b (1953)
- 14) A.J.Haagen-Smit, J.G.Kirchner, C.L.Deasy u. A.N.Prater, J.Amer.chem.Soc. 67, 1651 (1945)
- 15) F.Arndt, Ber.dtsch.chem.Ges. 56, 1277 (1923)
- 16) F.Mayer u. C.Horst, Ber.dtsch.chem.Ges. 56, 1415 (1923)
- 17) F.Krollpfeiffer, H.Schultze, E.Schlumbohm u. E.Sommer-meyer, Ber.dtsch.chem.Ges. 58, 1664 (1925)
- 18) E.Larsson u. K.Jönsson, Ber.dtsch.chem.Ges. 67, 757 (1934)
- 19) P.Karrer u. H.Schmid, Helv.chim.Acta 27, 116 u. 1280 (1944)
- 20) R.Ghosh, J.F.W.McOmie u. J.P.Wilson, J.Chem.Soc.London 1945, 705
- 21) C.F.H.Allen u. D.D.MacKay, Org.Synth.Coll.Vol. II, 580 (1948)
- 22) P.Friedländer, Fortschritte der Teerfarbenfabrikation 9, 541 (1908-10) Patent-Nr. 205450, 14.12.1908
- 23) L.Gettermann, Ber.dtsch.chem.Ges. 32, 1136 (bes. 1150) (1899)
- 24) P.Friedländer, Liebigs Ann. 351, 390 (bes. 401) (1907)
- 25) Houben-Weyl, Band VIII, S.522, Stuttgart 1952
- 26) Houben-Weyl, Band VIII, S.556, 698, Stuttgart 1952
- 27) Houben-Weyl, Band VIII, S.525, Stuttgart 1952; vgl. auch R.O.Clinton u.S.C.Laskowsky, J.Amer.chem.Soc. 70, 3135 (1948)

- 28) J.Schmitz, H.Lauener, R.Hirt u. M.Sanz, *Helv.chim.Acta* 34, 767 (1951)
- 29) L.Claisen u. E.Matthews, *Liebigs Ann.* 218, 121 (1883); *J.prakt.Chem.* (2) 35, 413 (1887)
- 30) A.Michael, *J.prakt.Chem.* (2) 35, 349 (1887); 43, 390 (1891)
- 31) H.Henecka, *Chemie d. β -Dicarbonylverbindungen*, S. 243 (1950)
- 32) P.Friedländer, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 39, 1060 (1906); *Liebigs Ann.* 351, 390 (bes. 402) (1907)
- 33) R.C.Dosser u. G.H.Richter, *J.Amer.chem.Soc.* 56, 1132 (1934)
- 34) A.Junghahn, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 33, 1364 (1900)
- 35) S.Ruhemann, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 46, 2188 u. 3384 (1913)
- 36) H.Fiesselman, P.Schipprak u. L.Zeitler, *Chem.Ber.* 87, 841 (1954)
- 37) T.W.Abbott, R.T.Arnold u. R.B.Thompson, *Org.Synth.Coll. Vol. II*, 10 (1948)
E.H.Huntress, T.E.Lesslie u. J.Bornstein, *Org.Synth.* 32, 55 (1948)
- 38) H.Fiesselman u. W.Böhm, *Chem.Ber.* 89, 1902 (1956)
- 39) F.Krollpfeiffer u. H.Schultze, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 56, 1822 (1923)
- 40) A.K.Kiang u. F.G.Mann, *J.Chem.Soc.London*, 1951, 1909
- 41) C.D.Hurd u. S.Hayao, *J.Amer.chem.Soc.* 76, 5065 (1954)
- 42) W.Dieckmann, *Liebigs Ann.* 317, 27 (bes. 51) (1901); *Ber.dtsch.chem.Ges.* 27, 965 (1894)
- 43) Houben-Weyl, *Band VIII*, S. 574, Stuttgart 1952
- 44) H.Henecka, *Chemie d. β -Dicarbonylverbindungen*, S. 145 (1950)
- 45) *Organic Reaktionen*, Vol. VI, 449 (1951)
- 46) P.Schipprak, *Dissertation*, Erlangen (1955)
- 47) F.G.Bordwell u. H.M.Anderson, *J.Amer.chem.Soc.* 75, 6019 (1953)
- 48) F.Arndt u. J.Pusch, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 58, 1648 (1925)
- 49) R.C.Gilmore jr. u. W.J.Horton, *J.Amer.chem.Soc.* 73, 1411 (1951)
- 50) K.Wiechert, *Angew. Chemie*, 56, 333 (1943)
- 51) E.Gottesmann, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 66, 1168 (1933)
- 52) F.Arndt, *Ber.dtsch.chem.Ges.* 58, 1612 (1925)
- 53) R.L.Shriner u. S.O.Greenlee, *J.Org.Chem.* 4, 242 (1939)
- 54) O.L.Brady, *J.Chem.Soc.London* 1931, 756

L e b e n s l a u f

Am 8. August 1924 wurde ich als Sohn des Chemikers und Assistenten an der Bergakademie Freiberg i.Sa. Dr. Hans Mayer und seiner Ehefrau Anna, geborene Schmidt, in Freiberg i.Sa. geboren. Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Fürth/Bay. und Erlangen trat ich 1935 in die Ohm-Oberrealschule Erlangen ein. Im Oktober 1942 wurde ich aus der 8. Klasse Oberrealschule zum Wehrdienst eingezogen und kehrte im März 1948 aus britischer Kriegsgefangenschaft zurück. Am 3. Februar 1948 erhielt ich gemäß ME. v. 23.1.48 Nr. XI 61630 das Reifezeugnis der Ohm-Oberrealschule Erlangen. Im Sommersemester 1948 begann ich das Studium der Chemie an der Universität Erlangen und legte im Juli 1954 die Diplomchemikerhauptprüfung ab.

